

明 細 書

BEST AVAILABLE COPY

軟骨関連疾患治療剤

5 技術分野

本発明は、選択的E P 2 および／またはE P 3 作動活性を有する物質を含有する軟骨障害治療剤および軟骨移植体製造用剤に関する。

背景技術

- 10 疼痛、可動域制限などの原因となる関節軟骨病変には、変形性関節症、慢性関節リウマチ、外傷性あるいは骨壊死症に伴う離断性軟骨骨炎など種々の病変があり、特に高齢化社会を迎えて変形性関節症の患者数は著しく増加している。関節軟骨組織は修復能に乏しいため、微小病変であっても治療し難く、徐々に進行し、最終的には変形性関節症に至ることが知られている。現
- 15 行の治療方法の多くは非ステロイド性抗炎症剤による炎症沈静化および疼痛抑制など対症療法が主体である。ヒアルロン酸製剤の注入も軟骨組織再生には至らない。近年、新たな治療法として軟骨欠損部への自家軟骨細胞移植が行なわれているが、対象が部分的な病変に限定されること、軟骨採取部位の将来的な問題、実施にあたって厳格に管理された培養施設が必要になるなど
- 20 の理由で、実効的な治療法としては確立されていない。高齢化社会の進行に伴い、今後、特に変形性関節症の初期病態からの進行を防止できるような軟骨障害治療剤の開発が期待されている。

- これまでに、プロスタグランジンE 2（PGE 2と略記する。）の投与により、軟骨の損傷を抑制する作用を有することが報告されており（特開平
- 25 6-227985号、US6,133,230号）、プロスタグランジン受容体（EP）作動物質は、有効な軟骨障害治療剤となり得ると期待される。PGE 2は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物であり、その作用は、細胞保護作用、子宮収

縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、および利尿作用等を有していることが知られている。しかしながら、PGE₂自体は、その生理活性が多岐にわたるため、目的とする作用以外の作用が副作用となってしまう欠点を有している。

- 5 PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプの存在が分かっており、これまでにEP₁、EP₂、EP₃、EP₄のサブタイプが同定されている（ジャーナル・オブ・リピッド・メディエーターズ・セル・シグナリング（Journal of Lipid Mediators Cell Signalling），1995年，第12巻，p.379-391参照）。そのため、それらサブタイプと軟骨との関連を調べ、特定
10 のサブタイプのみに作用する化合物を得ることによって、副作用の少ない軟骨障害治療剤を開発できると期待される。

- これまでに、非特異的なEPアゴニストによる軟骨損傷抑制作用あるいは軟骨基質産生促進作用に関する報告がある（特開平 6-227985 号公報およびUS6,133,230 号明細書参照）。しかし、特定のEPサブタイプと軟骨障害に
15 おける関節軟骨生成促進、軟骨細胞増殖、軟骨分解抑制、軟骨細胞分化促進あるいは骨石灰化抑制作用との関連についての報告はない。

- これまでに、報告されている選択的EP₂作動物質として、EP860430 号明細書記載の化合物、ONO-8815（特開平 11-193268 号公報およびジャパン・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー（Japan Journal of Pharmacology），
20 1999年，第79(Suppl. I)巻，p.604参照）、特開 2000-128858 号公報記載の化合物、WO99/33794 号パンフレット記載の化合物、EP974580 号明細書記載の化合物、WO95/19964 号パンフレットに記載の化合物、WO98/28264 号パンフレット記載の化合物、WO99/19300 号パンフレット記載の化合物、EP0911321 号明細書記載の化合物、AH-13205（カルディオバソキュラー・
25 ドラッグ・レビュー（Cardiovascular Drug Reviews），1993年，第11巻，第2号，p.165-179参照）、CP-533536（EP11108426 号明細書参照）、WO98/58911 号パンフレット記載された化合物、US5,698,598 号明細書記載

の化合物、US6,376,533 号明細書記載の化合物、ブタプロスト (Butaprost) もしくはライオプロスト (Rioprostil) (US4,132,738 号明細書参照)、ミソプロストール (Misoprostol) (US3,965,143 号明細書参照)、および AY23626 (アドバンシーズ・イン・プロスタグランジン, トロンボキサン, アンド・ロイコトリエン・リサーチ (Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research) , 1987 年, 第 17A 巻, p.467-70 参照) がある。

一方、選択的 E P 3 作動物質としては、WO98/34916 号パンフレット記載の化合物、特開平 7-215929 号公報記載の化合物、特開平 8-239356 号公報記載の化合物、WO97/05091 号パンフレット記載の化合物、WO99/25358 号パンフレット記載の化合物、特開平 11-012249 号公報記載の化合物、特開平 10-168056 号公報記載の化合物、特開平 7-233145 号公報記載の化合物、TEI-3356 (US4,692,464 号明細書およびプロスタグランジnz (Prostaglandins) , 1994 年, 第 48 巻, 第 5 号, p.275-83 参照)、M&B28767 (特表昭 51-125255 号公報およびフェブス・レター (FEBS Letter) , 1994 年, 第 338 巻, 第 2 号, p.170-174 参照)、GR63799X (特開昭 61-249951 号公報およびアドバンシーズ・イン・プロスタグランジン, トロンボキサン, アンド・ロイコトリエン・リサーチ (Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research) , 1991 年, 第 21A 巻, p.379-82 参照)、SC-46275 (US4,863,961 号明細書およびジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) , 1991 年, 第 259 巻, 第 3 号, p.1004-7 参照)、エンプロスチル (Enprostil) (US3,985,791 号明細書参照)、サルプロストン (Sulprostone) (EP0139608 号明細書参照) が報告されている。

しかし、これら E P 2 あるいは E P 3 作動物質に関する報告には、軟骨障害における軟骨生成促進、軟骨細胞増殖、軟骨分解抑制、軟骨細胞分化促進もしくは軟骨石灰化抑制のメカニズムとの関連、または軟骨障害における使

用は記載されていない。

発明の開示

本発明の課題は、E P 2 および／またはE P 3 作動物質を含有する軟骨関
5 連疾患治療剤を提供することにある。

本発明者らは、E P 2 およびE P 3 発現が骨端部軟骨に局在していること
を見出し、さらに、軟骨細胞や軟骨組織を用いた種々の機能解析を行なった
結果、選択的E P 2 および／またはE P 3 作動物質に軟骨生成促進作用が存
在することを見出した。この作用は、本発明者らが初めて見出したものであ
10 る。

すなわち、本発明は、

1. E P 2 および／またはE P 3 作動活性を有する物質を有効成分として含
有する軟骨関連疾患治療剤、
2. 軟骨障害治療剤である前記 1 に記載の軟骨関連疾患治療剤、
- 15 3. 軟骨移植体製造用剤である前記 1 に記載の軟骨関連疾患治療剤、
4. 軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進作用、軟骨細胞分化促進作用、軟
骨石灰化抑制作用および軟骨分解抑制作用から選択される一以上の作用を有
する前記 2 または 3 記載の軟骨関連疾患治療剤、
5. 軟骨細胞培養用剤である前記 3 記載の軟骨関連疾患治療剤、
- 20 6. インテグリンmRNA発現促進作用、ファイブロネクチンmRNA発現
促進作用、サイクリンD 1 mRNA発現促進作用およびオステオポンチンm
RNA発現抑制作用から選択される一以上の作用を有する前記 2 または 3 記
載の軟骨関連疾患治療剤、
7. 軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進作用、軟骨細胞分化促進作用、軟
25 骨石灰化抑制作用、および軟骨分解抑制作用から選択される一以上の作用が、
軟骨細胞または軟骨組織でのインテグリンmRNA発現促進、ファイブロネ
クチンmRNA発現促進、サイクリンD 1 mRNA発現促進、およびオステ

- オポンチンmRNA発現抑制から選択される一以上に基づく作用である前記 4 記載の軟骨関連疾患治療剤、
8. 軟骨細胞増殖促進作用がサイクリンD1 mRNA発現促進に基づく作用である前記 7 記載の軟骨関連疾患治療剤、
- 5 9. 軟骨石灰化抑制作用がオステオポンチンmRNA発現抑制に基づく作用である前記 7 記載の軟骨関連疾患治療剤、
- 10 10. トランスフォーミング増殖因子 β 、インスリン様増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、上皮増殖因子、成長ホルモン、および血小板由来増殖因子から選択される一以上の物質と前記 1 記載のEP2および/またはEP3作動活性を有する物質との組み合わせからなる軟骨関連疾患治療剤、
11. EP2および/またはEP3作動活性を有する物質を投与することを特徴とする軟骨障害治療方法、
12. EP2および/またはEP3作動活性を有する物質を添加することを特徴とする軟骨移植体製造方法、
- 15 13. 軟骨障害治療剤製造のため、または軟骨移植体製造用剤製造のためのEP2および/またはEP3作動活性を有する物質の使用、
14. EP2作動活性を有する物質が、EP860430号明細書に記載された化合物、WO99/33794号パンフレットに記載の化合物、EP974580号明細書に記載の化合物、WO2003/74483号パンフレットに記載の化合物、WO95/19964
- 20 号パンフレットに記載の化合物、WO98/28264号パンフレットに記載の化合物、WO99/19300号パンフレットに記載の化合物、EP0911321号明細書に記載の化合物、US4,132,738号明細書に記載の化合物およびUS3,965,143号明細書に記載の化合物から選択される一以上の化合物である前記 1 記載の軟骨関連疾患治療剤、
- 25 15. (1) (5Z, 9 β , 11 α , 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸、

- (2) (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロプロスター-5, 13, 19-トリエン酸、
- (3) トランス-2- (4- (1-ヒドロキシヘキシル) フェニル) -5-オキソシクロペンタンヘプタン酸、
- 5 (4) 2- [3- (4-tert-ブチルベンジル) -N- (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノ-メチル] フェノキシ] 酢酸、
- (5) [1 R [1 α , 2 β (1 E, 4 R*), 3 α]] -3-ヒドロキシ-2- [4-ヒドロキシ-4- (1-プロピルシクロブチル) -1-ブテニル] -5-オキソシクロペンタン-ヘプタン酸 メチルエステル、
- 10 (6) (2 R, 3 R, 4 R) -4-ヒドロキシ-2- (7-ヒドロキシヘプチル) -3- [(E) - (4 R S) - (4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)] シクロペンタノン、および
- (7) (+/-) -15-デオキシ-16- α , β -ヒドロキシ-16-メチル PGE 1 メチルエステルから選択される一以上の化合物である前記 14 記載
- 15 の軟骨関連疾患治療剤、
16. EP 3 作動活性を有する物質が、WO98/34916 号パンフレットに記載の化合物、特開平 8-239356 号公報に記載の化合物、US4,692,464 号明細書に記載の化合物、特開昭 61-249951 号公報に記載の化合物、US4,863,961 号明細書に記載の化合物および US3,985,791 号明細書に記載の化合物から選択
- 20 される一以上の化合物である前記 1 記載の軟骨関連疾患治療剤、
17. (1) 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (2) 2- [5- [2- [N- (ジフェニルメチル) カルバモイル] エチル] ナフタレン-1-イルオキシ] 酢酸、
- 25 (3) (1 S, 5 S, 6 R, 7 R) -5- [7-ヒドロキシ-6- [3 (S) -ヒドロキシ-3-メチル-1 (E) -オクテニル] ビシクロ [3. 3. 0] オクト-2-エン-3-イル] ペンタン酸、

- (4) (一) - [1 (R) - [1 α (Z), 2 β (R*), 3 α]] - 7 - [3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ) - 5 - オキソシクロペンチル] - 4 - ヘプテン酸 4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルエステル、
- 5 (5) メチル - 7 - (2 β - (6 - (1 - シクロペンチル - イル) - 4 R - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 E, 5 E - ヘキサジエニル) - 3 α - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 R, 1 α - シクロペンチル) - 4 Z - ヘプテン酸、および
- (6) 9 - オキソ - 11 α , 15 α - ジヒドロキシ - 16 - フェノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスター 4, 5, 13 - トランス - トリエ
- 10 ン酸メチルエステルから選択される一以上の化合物である前記 1.6 記載の軟骨関連疾患治療剤、
18. EP 3 作動活性を有する物質が、16 - フェノキシ - ω - 17, 18, 19, 20 - テトラノル - PGE₂メチルスルフォナミドまたはその塩である前記 1 記載の軟骨関連疾患治療剤、および
- 15 19. 前記 1 記載の軟骨関連疾患治療剤のスクリーニング方法に関する。
- 軟骨は、軟骨細胞とこれを取り囲む基質からなる結合組織であり、例えば、関節、脊柱の椎間板、肋軟骨、耳介、外耳道、恥骨結合、咽喉蓋に存在する。本発明中の軟骨は、少なくともこれら軟骨組織を含む。軟骨組織は、軟骨細胞と軟骨細胞が産生する軟骨基質からなる。本明細書および請求の範囲中に
- 20 記載される軟骨細胞とは、軟骨組織中の軟骨細胞、分離された軟骨細胞、単離精製された初代培養軟骨細胞および軟骨細胞株を含む。一方、軟骨基質の主成分はプロテオグリカン、コラーゲン (II 型、IX 型など) である。
- 軟骨は、生体機能維持の上で重要な役割を有しており、骨端の摩擦低減、弾性保持、または運動機能維持が挙げられる。本発明の軟骨関連疾患とは、
- 25 軟骨障害を伴う疾患であり、例えば、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症、骨・軟骨欠損、軟骨損傷、関節円板損傷、半月板損傷、軟骨形成異常症、骨折の修復・治癒不全、再骨折、軟骨骨形成不全、軟骨無形成症、骨

- 変形・変形脊椎症、軟骨発育不全、軟骨異栄養症、関節軟骨石灰化症、急性化膿性関節炎、結核性関節炎、梅毒性関節炎、全身性エリテマトーデス、変形性脊椎症、椎間板ヘルニア、スポーツによる外傷、キーパンチャー病、骨肉腫、骨髄腫、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異栄養症、または骨
- 5 ベーチェット病が挙げられ、その患部の軟骨組織の欠損に伴う機能障害を生じる。本発明の軟骨関連疾患治療剤は、これら疾患の予防および／または治療あるいは疾患に伴う機能障害を改善することが期待できる。また、上記疾患に認められる軟骨障害自体を直接に予防および／または治療することも期待できる。
- 10 本発明の軟骨障害治療剤の一部は、軟骨生成促進作用を介してその治療効果を発揮する。軟骨生成促進作用とは、軟骨組織、特に骨端部での軟骨組織の生成促進を意味し、さらには軟骨組織の機能維持をも含む作用である。その一部は、軟骨細胞増殖促進、軟骨細胞分化促進、軟骨石灰化抑制、または軟骨分解抑制のいずれかの作用またはそれらの複合的な組み合わせを介する。
- 15 軟骨組織は、軟骨細胞等の実質細胞とその細胞間物質である軟骨基質から構成される。軟骨基質の主成分はプロテオグリカン、コラーゲン（II 型、IX 型など）である。プロテオグリカンは軟骨組織特有の膨潤性に関与し、コラーゲン線維は軟骨の剛性に関与することが知られている。軟骨特異的プロテオグリカンであるアグレカンは、軟骨基質中のプロテオグリカンの90%以上を占め、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸鎖らのグルコサミノグリカン
- 20 鎖が、軟骨のコア蛋白に結合して巨大分子を形成している。本発明の軟骨生成促進剤による軟骨生成促進作用は、組織を構成する実質細胞、特に軟骨細胞の分化および増殖と軟骨基質の適切な産生促進作用を意味する。また、本発明の軟骨生成促進剤による軟骨組織の機能維持とは、軟骨生成と軟骨石灰
- 25 化、または軟骨分解の適切なバランスの制御を意味する。

軟骨細胞は、未分化間質系幹細胞に由来し、軟骨前駆細胞、増殖軟骨細胞、成熟軟骨細胞および肥大化軟骨細胞への分化の度合いによって分類される。

本発明の軟骨細胞分化促進剤による軟骨細胞分化促進作用は、未分化間質系幹細胞、または軟骨前駆細胞から、軟骨組織の生成と機能維持に関わる増殖軟骨細胞、または成熟軟骨細胞への分化を促進する作用を意味する。

骨組織の修復過程においては、まず、軟骨組織が形成され、これが骨芽細胞に分化して骨組織で置換され、骨修復が完了する。このような軟骨形成を介する骨形成は、軟骨性骨化と呼ばれ、軟骨の由来となる軟骨細胞の増殖、成熟化が正常な骨化修復をもたらすものと考えられている。軟骨細胞の増殖を促進する因子として、トランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β)、インスリン様増殖因子 (IGF-I)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、上皮増殖因子 (EGF) とインシュリンの組み合わせ、成長ホルモン (GH)、血小板由来増殖因子 (PDGF) 等が知られている。本発明の軟骨細胞増殖促進剤は、単独で、または上記増殖促進因子とともに使用することによって、軟骨細胞増殖促進作用を有する。

石灰化とは、石灰または他の不溶性カルシウム塩の沈着をいい、通常は、骨や歯の形成過程で発生する炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムが沈殿または沈着して、組織あるいは体内の非細胞性物質が硬化する過程をいう。この過程は、通常、カルシウム塩が基質内に沈着した軟骨が骨組織に変わる前や、時として老化した軟骨にみられる。軟骨石灰化の疾患として挙げられる関節軟骨石灰化症は、軟骨石灰化異常に起因する代表的な症状である。本発明の軟骨石灰化抑制剤は、総じて、軟骨が異常に亢進した石灰化によって骨化する過程を抑制して過度の石灰化を防止する軟骨石灰化抑制作用を有し、軟骨組織の機能維持を促すことができる。

軟骨分解は、主に軟骨組織を構成する軟骨基質分解を指す。例えば、関節炎疾患においては、コラーゲンとプロテオグリカンの分解、変性が観察され、軟骨アグリカン分解を担うプロテアーゼが同定されている (ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、2000年、第275巻、第24号、p.18566-73)。本発明の軟骨分解抑制剤は軟骨分

解抑制作用を有するため、いずれの機構によるかを問わず、軟骨基質の分解を抑制することによって軟骨組織が有する膨潤性、弾性、または剛性保持の低下に基く機能低下を抑えることができる。

本発明で使用する E P 2 および／または E P 3 作動活性を有する物質とは、
5 E P 2 作動活性を有する物質、E P 3 作動活性を有する物質または E P 2 作動活性および E P 3 作動活性を有する物質を含む。

E P 2 作動活性を有する物質には、選択的に E P 2 作動活性を有する物質、さらに特異的に E P 2 作動活性を有する物質が含まれる。

選択的に E P 2 作動活性を有する物質は、E P 3 作動活性を有していても
10 よく、好ましくは、その作動活性が、E P 2 作動活性の約 $1/10$ 以下または約 $1/100$ 以下、好ましくは約 $1/1000$ 以下である物質を含む。一方、特異的に E P 2 作動活性を有する物質は、E P 2 以外のプロスタグランジン受容体作動活性のいずれもが、E P 2 作動活性の約 $1/10$ 以下または約 $1/100$ 以下、好ましくは約 $1/1000$ 以下、より好ましくは約 $1/10000$ 以下である物質を含む。
15

E P 3 作動活性を有する物質には、選択的に E P 3 作動活性を有する物質、さらに特異的に E P 3 作動活性を有する物質が含まれる。






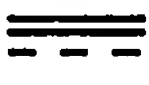

選択的に E P 3 作動活性を有する物質は、E P 2 作動活性を有していてもよく、好ましくは、その作動活性が、E P 3 作動活性の約 $1/10$ 以下または約 $1/100$ 以下、好ましくは約 $1/1000$ 以下である物質を含む。一方、
20 特異的に E P 3 作動活性を有する物質は、E P 3 以外の E P 作動活性のいずれもが、E P 3 作動活性の約 $1/10$ 以下または約 $1/100$ 以下、好ましくは約 $1/1000$ 以下、より好ましくは約 $1/10000$ 以下である物質を含む。

E P 2 作動活性および E P 3 作動活性を有する物質は、両作動活性を有する物質を意味し、E P 3 より E P 2 作動活性が強い物質、E P 2 より E P 3
25 作動活性が強い物質またはほぼ同等の作動活性を有する物質を含む。

本発明の E P 2 および／または E P 3 作動活性を有する物質は、E P 1、

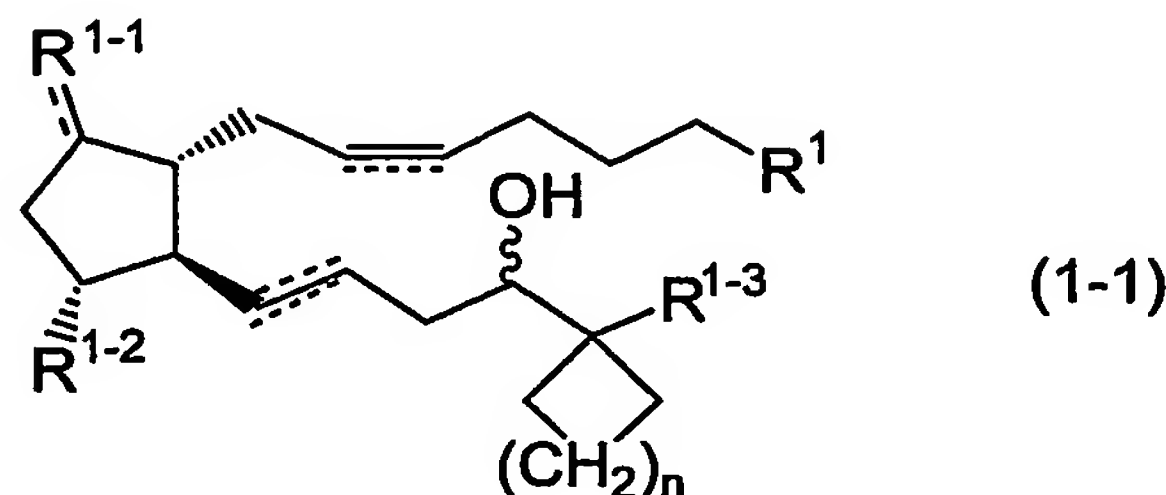
EP 4、プロスタグランジン受容体作動活性を含んでいてもよいが、好ましくは、それら活性がEP 2またはEP 3のいずれか低い方の作動活性の約1/10以下または約1/100以下、好ましくは約1/1000以下である物質を含む。

- 5 特に、EP 1およびEP 4作動活性が、EP 2またはEP 3のいずれか低い方の作動活性の1/10以下または1/100以下、好ましくは1/1000以下である物質は、軟骨細胞または軟骨組織に対して選択的に作用することを特徴としている。従って、このような物質は、非選択的なEP作動物質では認められなかった軟骨生成促進、軟骨細胞増殖促進、軟骨細胞分化促進、軟骨石灰化抑制、または軟骨分解抑制、さらには軟骨障害治療効果を有している。

- 本発明に係る化合物を示す式中、特に断わらない限り、当業者にとって明らかのように、記号  は紙面の向こう側（すなわちα-配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわちβ-配置）に結合していることを表わし、 はα-配置、β-配置またはそれらの混合物であることを表わし、 は、α-配置とβ-配置の混合物であることを表わし、 は一重結合または二重結合を表わし、 は二重結合または三重結合を表わし、 は一重結合、二重結合または三重結合を表わす。

- 本発明に使用される化合物については、特に指示しない限り異性体はこれ
20 をすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、
25 旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明の E P 2 作動活性を有する物質として、EP860430 号明細書に記載された化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (1-1)



- 5 [式中、 R^1 はカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を表わし、
 R^{1-1} はオキシ基、メチレン基、またはハロゲン原子を表わし、
 R^{1-2} は水素原子、水酸基、または C 1 ~ 4 のアルコキシ基を表わし、
 R^{1-3} は水素原子、C 1 ~ 8 のアルキル基、C 2 ~ 8 のアルケニル基、C 2
10 ~ 8 のアルキニル基、または 1 ~ 3 個の以下の (1) ~ (5) の基で置換さ
れている C 1 ~ 8 のアルキル基、C 2 ~ 8 のアルケニル基、または C 2 ~ 8
のアルキニル基を表わし； (1) ハロゲン原子、(2) C 1 ~ 4 のアルコキ
シ基、(3) C 3 ~ 7 のシクロアルキル基、(4) フェニル基、または (5)
1 ~ 3 個のハロゲン原子、C 1 ~ 4 のアルキル基、C 1 ~ 4 のアルコキシ基、
ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基、
15 n は 0 または 1 ~ 4 の整数を表わす。

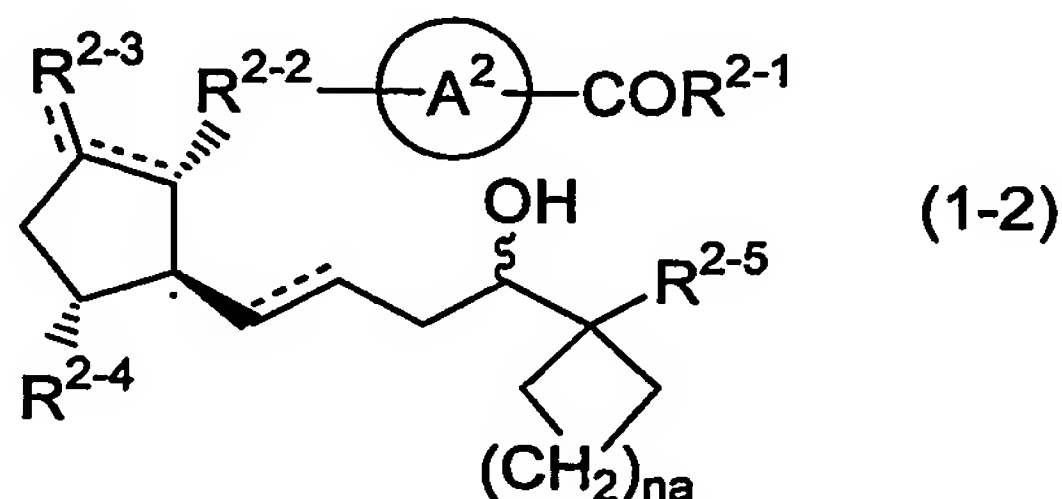
ただし、(1) 5 - 6 位と 13 - 14 位は同時に三重結合を表わさない。(2)
13 - 14 位が二重結合を表わすとき、その二重結合は E 体、Z 体、または
E Z 体の混合物を表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

- 一般式 (1-1) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、(5
20 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒド
ロキシー-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸およびその
リジン塩 (この化合物は、それぞれ ONO-8815 および ONO-8815Ly とも称
される (ジャパン・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー (Japan Journal of

Pharmacology) , 1999 年, 第 79(Suppl. I) 巻, p.604、特開平 11-193268 号公報)。)、または (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロプロスター-5, 13, 19-トリエン酸 (特開 2000-128858 号公報参照) またはその塩が挙げられる。

- 5 一般式 (1-1) 中、C 1 ~ 4 アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの分枝型異性体基を意味し、C 1 ~ 8 アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの分枝型異性体基を意味し、C 2 ~ 8 アルケニル基とはビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびそれらの分枝型異性体基を意味し、C 2 ~ 8 アルキニル基とは、
 10 エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびそれらの分枝型異性体基を意味し、C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびそれらの分枝型異性体基を意味し、C 3 ~ 7 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロ
 15 ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を意味し、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

さらに、本発明の EP 2 作動活性を有する物質として、WO99/33794 号パンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (1-2)



20

[式中、A² はベンゼン、チオフェン、またはフラン環を表わし、R²⁻¹ は水酸基、C 1 ~ 6 のアルコキシ基、または NR²⁻¹⁰ R²⁻¹¹ 基 (基中、R²⁻¹⁰ および R²⁻¹¹ は、独立して水素原子または C 1 ~ 4 のアルキル

基を表わす。) で示される基を表わし、

R^{2-2} はC 1～4のアルキレン基、C 2～4のアルケニレン基、 $-S-C 1$ ～4のアルキレン基、 $-S-C 2$ ～4のアルケニレン基、またはC 1～4のアルキレン-S-基を表わし、

- 5 R^{2-3} はオキシ基、メチレン基、ハロゲン原子、または $R^{2-32}-COO-$ 基 (基中、 R^{2-32} はC 1～4のアルキル基、C 1～4のアルコキシ基、フェニル基、フェニル-C 1～4のアルキル基、 $R^{2-33}-OOC-C 1$ ～4のアルキル基、または $R^{2-33}-OOC-C 2$ ～4のアルケニル基 (R^{2-33} は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。) を表わす。) で示される基を表わし、
- 10

R^{2-4} は水素原子、水酸基、またはC 1～4のアルコキシ基を表わし、

R^{2-5} はC 1～8のアルキル基、C 2～8のアルケニル基、C 2～8のアルキニル基、1～3個の以下の(1)～(5)の基で置換されているC 1～8のアルキル基、C 2～8のアルケニル基、またはC 2～8のアルキニル基を表わし；(1) ハロゲン原子、(2) C 1～4のアルコキシ基、(3) C 3～7のシクロアルキル基、(4) フェニル基、または(5) 1～3個のハロゲン原子、C 1～4のアルキル基、C 1～4のアルコキシ基、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基、

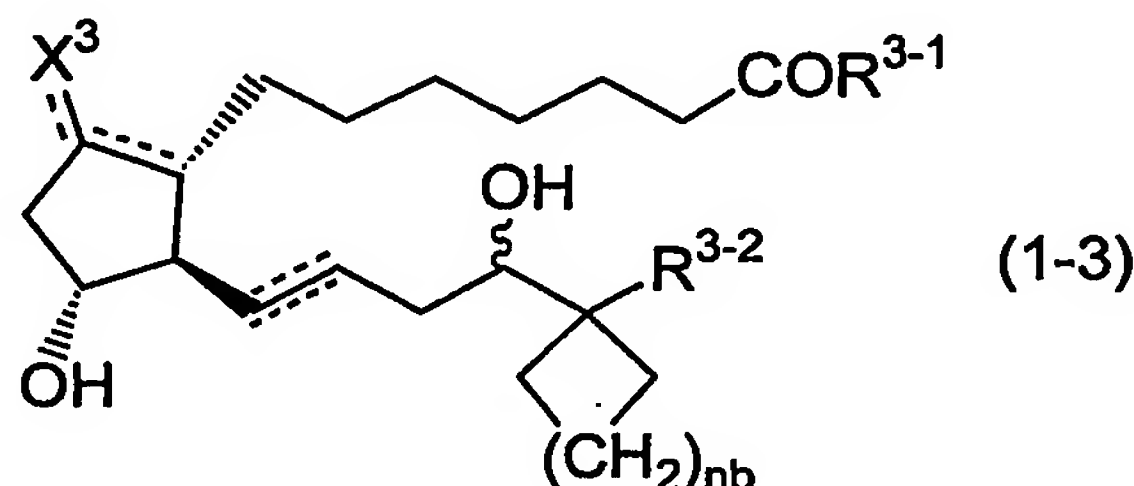
15 n_a は0または1～4の整数を表わし、

- 20 \equiv は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、8～9位が二重結合を表わす場合は、 R^{2-3} は、 $R^{2-32}-COO-$ (基中、 R^{2-32} は前記と同じ意味を表わす。) で示される基であり、 R^{2-1} はC 1～6のアルコキシを表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

- 25 一般式(1-2)中、 R^{2-11} 、 R^{2-12} 、 R^{2-32} 、 R^{2-33} 、および R^{2-5} 中のC 1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-5} が表わすC 1～8のアルキル基とは、メチ

- ル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル
 およびそれらの異性体を意味し、 R^{2-32} 、 R^{2-4} 、および R^{2-5} が表わすC
 1～4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシお
 5 よびそれらの異性体を意味し、 R^{2-1} が表わすC 1～6のアルコキシ基とは、
 メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオ
 キシおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-32} 中のC 2～4のアルケニル基と
 は、ビニル、プロペニル、ブテニルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-2}
 が表わすC 1～4のアルキレン基とは、メチレン、ジメチレン、トリメチレ
 ン、テトラメチレンおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-2} が表わすC 2～
 10 4のアルキレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレンおよびそれら
 の異性体を意味する。一般式(1-2)中、 R^{2-3} が表わすC 2～8のアル
 ケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、
 ヘプテニル、オクテニルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-5} が表わすC
 2～8のアルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、
 15 ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{2-5}
 中のC 3～7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シ
 クロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を意味し、 R^{2-3} お
 よび R^{2-5} 中のハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味
 する。
- 20 さらに、本発明のEP2作動活性を有する物質として、EP974580号明細書
 に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一
 般式(1-3)



[式中、 R^{3-1} はヒドロキシ基、 $C 1 \sim 6$ のアルコキシ基、または NR^{3-11} R^{3-12} 基（基中、 R^{3-11} および R^{3-12} は独立して、水素原子または $C 1 \sim 6$ のアルキル基を表わす。）を表わし、

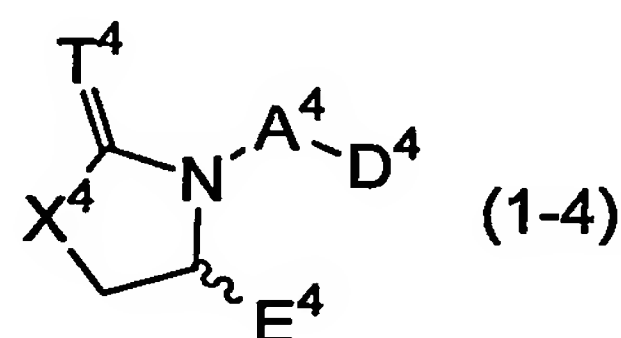
X^3 は塩素原子またはフッ素原子を表わし、

- 5 R^{3-2} は水素原子、 $C 1 \sim 8$ のアルキル基、 $C 2 \sim 8$ のアルケニル基、 $C 2 \sim 8$ のアルキニル基、1～3個の以下の(1)～(5)の基で置換されている $C 1 \sim 8$ のアルキル基、 $C 2 \sim 8$ のアルケニル基、または $C 2 \sim 8$ のアルキニル基を表わし；(1) ハロゲン原子、(2) $C 1 \sim 4$ のアルコキシ基、
10 (3) $C 3 \sim 7$ のシクロアルキル基、(4) フェニル基、または (5) 1～3個のハロゲン原子、 $C 1 \sim 4$ のアルキル基、 $C 1 \sim 4$ のアルコキシ基、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されているフェニル基、
 n は0または1～4の整数を表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

- 一般式(1-3)中、 R^{3-2} 中の置換基が表わす $C 1 \sim 4$ のアルキル基とは、
15 は、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{3-11} および R^{3-12} が表わす $C 1 \sim 6$ のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{3-2} が表わす $C 1 \sim 8$ のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体を意味
20 し、 R^{3-2} が表わす $C 2 \sim 8$ のアルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{3-2} が表わす $C 2 \sim 8$ のアルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびそれらの異性体を意味し、 R^{3-2} 中の置換基が表わす $C 1 \sim 4$ のアル
25 コキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびそれらの異性体を意味し、 R^{3-1} が表わす $C 1 \sim 6$ のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよび

それらの異性体を意味し、 R^3-2 中の置換基が表わすC 3～7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を意味し、 R^3-2 中の置換基が表わすハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

- 5 さらに、本発明のEP 2作動活性を有する物質として、WO2003/74483 号パンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (1-4)



- [式中、 T^4 は酸素原子または硫黄原子を表わし、
- 10 X^4 は $-CH_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-S-$ 基を表わし、
 A^4 は A^4-1 または A^4-2 を表わし、
 A^4-1 は1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキレン基、1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルケニレン基、または1～2個のC 1～4アルキル基で置
- 15 換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキニレン基を表わし、
 A^4-2 は $-G^4-1-G^4-2-G^4-3-$ 基を表わし、
 G^4-1 は1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または1～2個のC 1～4アルキル基で置
- 20 換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、
 G^4-2 は $-Y^4-$ 基、 $-環1-$ 基、 $-Y^4-環1-$ 基、 $-環1-Y^4-$ 基、または $-Y^4-C 1～4アルキレン-環1-$ 基を表わし、
 Y^4 は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-NR^4-1-$ 基を表わし、

R^{4-1} は水素原子、 $C1 \sim 10$ アルキル基、または $C2 \sim 10$ アシル基を表わし、

G^{4-3} は単結合、1～2個の $C1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C1 \sim 4$ アルキレン基、1～2個の $C1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2 \sim 4$ アルケニレン基、または1～2個の $C1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2 \sim 4$ アルキニレン基を表わし、

D^4 は D^{4-1} または D^{4-2} を表わし、

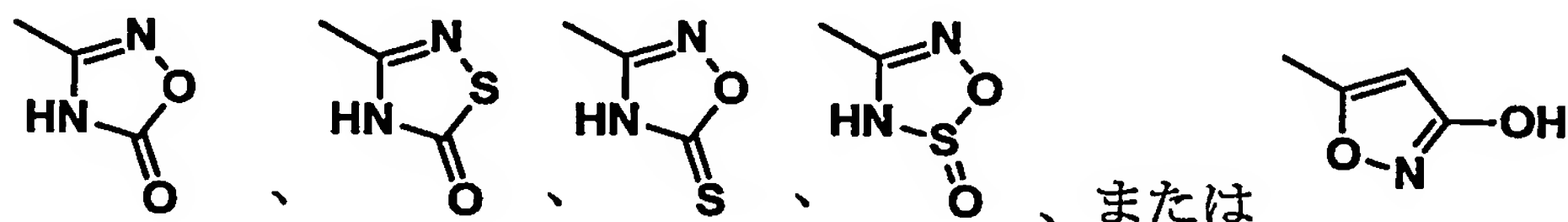
D^{4-1} は $-COOH$ 基、 $-COOR^{4-2}$ 基、テトラゾール -5 -イル基、または $-CONR^{4-3}SO_2R^{4-4}$ 基を表わし、

10 R^{4-2} は $C1 \sim 10$ アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、またはビフェニル基を表わし、

R^{4-3} は水素原子または $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

R^{4-4} は $C1 \sim 10$ アルキル基またはフェニル基を表わし、

15 D^{4-2} は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OR^{4-5}$ 基、水酸基、 $-OR^{4-5}$ 基、ホルミル基、 $-CONR^{4-6}R^{4-7}$ 基、 $-CONR^{4-6}SO_2R^{4-8}$ 基、 $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH$ 基、 $-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H$ 基、 $-COOR^{4-9}$ 基、 $-OCO-R^{4-10}$ 基、 $-COO-Z^{4-1}-Z^{4-2}-Z^{4-3}$ 基、



20 を表わし、

R^{4-5} は $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

R^{4-6} および R^{4-7} はそれぞれ独立して、水素原子または $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

R^{4-8} はフェニル基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

25 R^{4-9} は $C1 \sim 10$ アルキル基、 $C1 \sim 10$ アルコキシ基およびハロゲン原

子から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換された C 1～10 アルキル基、または C 1～10 アルキル基、C 1～10 アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

- 5 R^{4-10} はフェニル基または C 1～10 アルキル基を表わし、 m は 1 または 2 の整数を表わし、

Z^{4-1} は C 1～15 アルキレン基、C 2～15 アルケニレン基、または C 2～15 アルキニレン基を表わし、

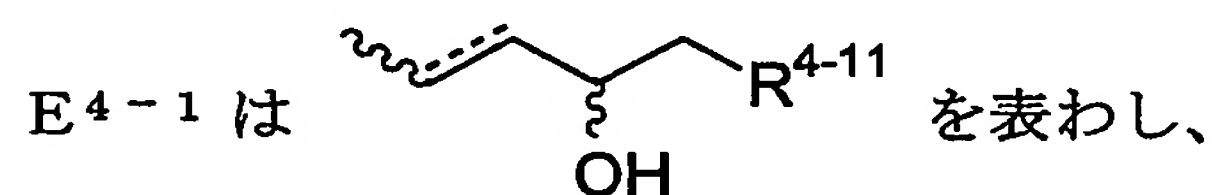
- Z^{4-2} は $-CO-$ 基、 $-OCO-$ 基、 $-COO-$ 基、 $-CONR^{4-Z1}-$ 基、
10 $-NR^{4-Z2}CO-$ 基、 $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-SO_2-NR^{4-}$
 $-$ 基、 $-NR^{4}SO_2-$ 基、 $-NR^{4-Z3}-$ 基、 $-NR^{4-Z4}CONR^{4-Z5}-$ 基、
 $-NR^{4-Z6}COO-$ 基、 $-OCONR^{4-Z7}-$ 基、または $OCOO-$ 基を表
わし、

- Z^{4-3} は水素原子、C 1～15 アルキル基、C 2～15 アルケニル基、C 2
15 \sim 15 アルキニル基、環 Z^4 、または C 1～10 アルコキシ基、C 1～10 ア
ルキルチオ基、C 1～10 アルキル $-NR^{4-Z8}-$ 基、または環 Z^4 で置換さ
れた C 1～10 アルキル基を表わし、

- 環 Z^4 は一部または全部が飽和されていてもよい C 3～15 の単環、二環、ま
たは三環式炭素環アリール、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から
20 選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されてい
てもよい 3～15 員の単環、二環、または三環式ヘテロ環アリールを表わし、
 R^{4-Z1} 、 R^{4-Z2} 、 R^{4-Z3} 、 R^{4-Z4} 、 R^{4-Z5} 、 R^{4-Z6} 、 R^{4-Z7} および
 R^{4-Z8} はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～15 アルキル基を表わし、
 R^{4-Z1} と Z^{4-3} 基はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～
25 7 員の単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、
窒素原子および硫黄原子から選択される 1 個のヘテロ原子を含んでもよく、
環 Z^4 および R^{4-Z1} と Z^{4-3} が結合している窒素原子と一緒にあって表わす

単環飽和ヘテロ環は、C 1～15アルキル基、C 2～15アルケニル基、C 2～15アルキニル基、C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、およびC 1～10アルキル-NR⁴-Z⁹-基で置換されたC 1～10アルキル基から選択される、1～3個の基で置換されてもよく、

- 5 R⁴-Z⁹ は水素原子またはC 1～10アルキル基を表わし、
E⁴ はE⁴⁻¹ またはE⁴⁻² を表わし、



- R⁴⁻¹¹ はC 1～10アルキル基、C 1～10アルキルチオ基、環2で置換されたC 1～10アルキル基、または-W⁴⁻¹-W⁴⁻²-環2で置換されたC 1
10 ～10アルキル基を表わし、

W⁴⁻¹ は、-O-基、-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-NR⁴⁻¹¹⁻¹-
-基、カルボニル基、-NR⁴⁻¹¹⁻¹SO₂-基、カルボニルアミノ基、またはアミノカルボニル基を表わし、

- R⁴⁻¹¹⁻¹ は水素原子、C 1～10アルキル基、またはC 2～10アシル基
15 を表わし、

W⁴⁻² は、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基を表わし、

E⁴⁻² はU⁴⁻¹-U⁴⁻²-U⁴⁻³ 基または環4基を表わし、

- U⁴⁻¹ はC 1～4アルキレン基、C 2～4アルケニレン基、C 2～4アルキ
20 ニレン基、-環3-基、C 1～4アルキレン基-環3-基、C 2～4アルケニレン基-環3-基、またはC 2～4アルキニレン基-環3-基を表わし、

U⁴⁻² は単結合、-CH₂-基、-CHOH-基、-O-基、-S-基、-S
O-基、-SO₂-基、-NR⁴⁻¹²-基、カルボニル基、-NR⁴⁻¹²SO₂-
-基、カルボニルアミノ基、またはアミノカルボニル基を表わし、

- 25 R⁴⁻¹² は水素原子、C 1～10アルキル基、またはC 2～10アシル基を表わし、

- U^{4-3} はC 1～1 0アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基および $NR^{4-13}R^{4-14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、C 1～1 0アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基および $-NR^{4-13}R^{4-14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC 2～8アルケニル基、C 1～1 0アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基および $-NR^{4-13}R^{4-14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC 2～8アルキニル基、環4基で置換されているC 1～8アルキル基、または環4基を表わし、
- 10 R^{4-13} および R^{4-14} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～1 0アルキル基を表わし、
- 環1、環2、環3および環4はC 1～1 0アルキル基、C 2～1 0アルケニル基、C 2～1 0アルキニル基、C 1～1 0アルコキシ基、C 1～1 0アルキルチオ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $-NR^{4-15}R^{4-16}$ 基、C
- 15 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基、 $-NR^{4-15}R^{4-16}$ 基で置換されたC 1～1 0アルキル基、環5基、 $-O-$ 環5基、環5基で置換されたC 1～1 0アルキル基、環5基で置換されたC 2～
- 20 1 0アルケニル基、環5基で置換されたC 2～1 0アルキニル基、環5基で置換されたC 1～1 0アルコキシ基、 $-O-$ 環5基で置換されたC 1～1 0アルキル基、 $COOR^{4-17}$ 基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルコキシ基、ホルミル基、ヒドロキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基、またはC 2～1 0アシル基から選択される1～5個の置換基で置換
- 25 されていてもよく、
- R^{4-15} 、 R^{4-16} および R^{4-17} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～1 0アルキル基を表わし、

- 環5はC 1～1 0アルキル基、C 2～1 0アルケニル基、C 2～1 0アルキ
ニル基、C 1～1 0アルコキシ基、C 1～1 0アルコキシ基で置換されたC
1～1 0アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1～3個のハロゲン原子で置
換されたC 1～1 0アルキル基、または1～3個のハロゲン原子で置換され
5 たC 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基から選択され
る1～3個の置換基で置換されていてもよく、
- 環1、環2、環3、環4および環5は各々独立して、一部または全部が飽和
されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式炭素環アリール、ま
たは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫
10 黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されてい
てもよい3～1 5員の単環、二環、または三環式ヘテロ環アリールを表わす。
ただし、E⁴ がE⁴⁻² を表わし、E⁴⁻² がU⁴⁻¹—U⁴⁻²—U⁴⁻³ 基を表わ
しかつU⁴⁻¹ がC 2アルキレン基、またはC 2アルケニレン基を表わすとき、
U⁴⁻² は—CHOH—基を表わさず、
- 15 U⁴⁻³ が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC 1～8アルキル基
を表わすとき、U⁴⁻¹—U⁴⁻² はC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン
基を表わさず、
- A⁴ がA⁴⁻¹ を表わしかつD⁴ がD⁴⁻¹ を表わすとき、E⁴ はE⁴⁻¹ を表わ
さず、
- 20 T⁴ が酸素原子を表わし、X⁴ が—CH₂—基を表わし、D⁴ がD⁴⁻¹ を表わ
し、D⁴⁻¹ がCOOH基を表わし、A⁴ がA⁴⁻¹ を表わし、A⁴⁻¹ が直鎖の
C 2～8アルキレン基を表わし、E⁴ がE⁴⁻² を表わし、E⁴⁻² がU⁴⁻¹—
U⁴⁻²—U⁴⁻³ を表わし、U⁴⁻¹ がC 1～4アルキレン基を表わし、かつU
4-3 がC 1～8アルキル基を表わすとき、U⁴⁻² は単結合、—CH₂—基、—
25 NR⁴⁻¹²—基、またはカルボニル基を表わさず、
- T⁴ が酸素原子を表わし、X⁴ が—CH₂—基を表わし、D⁴ がD⁴⁻¹ を表わ
し、D⁴⁻¹ がCOOH基を表わし、A⁴ がA⁴⁻² を表わし、G⁴⁻¹ がC 1～

4 アルキレン基を表わし、 G^{4-2} が $-O-$ 基または $-NR^{4-1}-$ 基を表わし、 G^{4-3} が単結合または $C1 \sim 4$ アルキレン基を表わし、 E^4 が E^{4-2} を表わし、 E^{4-2} が $U^{4-1}-U^{4-2}-U^{4-3}$ を表わし、 U^{4-1} が $C1 \sim 4$ アルキレン基を表わし、かつ U^{4-3} が $C1 \sim 8$ アルキル基を表わすとき、 U^{4-2} は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{4-12}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、 T^4 が酸素原子を表わし、 X^4 が $-CH_2-$ 基を表わし、 D^4 が D^{4-1} を表わし、 E^4 が E^{4-2} を表わし、 E^{4-2} が $U^{4-1}-U^{4-2}-U^{4-3}$ を表わし、 U^{4-1} が $C2$ アルキレン基または $C2$ アルケニレン基を表わし、かつ U^{4-2} が $-CO-$ 基を表わすとき、 A^4 は A^{4-1} を表わさない。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (1-4) 中、 $C1 \sim 4$ アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体であり、 $C1 \sim 8$ アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体であり、 $C1 \sim 10$ アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体であり、 $C2 \sim 8$ アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体であり、 $C2 \sim 10$ アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体であり、 $C2 \sim 8$ アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体であり、 $C2 \sim 10$ アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体であり、直鎖の $C1 \sim 4$ アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基であり、直鎖の $C2 \sim 8$ アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘ

ブタメチレンおよびオクタメチレン基であり、C 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体であり、直鎖のC 2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレン基である。

- 5 一般式(1-4)中、直鎖のC 2～8アルケニレン基とは、基中に1個または2個の二重結合を有する、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン基であり、C 2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体であり、直鎖のC 2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基であり、直鎖のC 2～8アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有する、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基であり、C 2～4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体であり、C 1～10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。
- 10 一般式(1-4)中、C1～10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体であり、C 3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基であり、
- 15 C 2～10アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体であり、ビフェニル基とは、2-フェニルフェ
- 20
- 25

ニル基、3-フェニルフェニル基、または4-フェニルフェニル基であり、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

一般式(1-4)中、 $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}- (\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 基中のアミノ酸とは、天然
5 のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 β -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイ
10 イシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニンが含まれる。

また、 $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}- (\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。

一般式(1-4)中、環1、環2、または環3によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリールとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、
20 シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロ
25 ナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピ

ロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタンが挙げられる。

一般式 (1-4) 中、環 1、環 2、環 3、または環 4 によって表わされる 1~4 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1~2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリーのうち、1~4 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1~2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3~15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチア

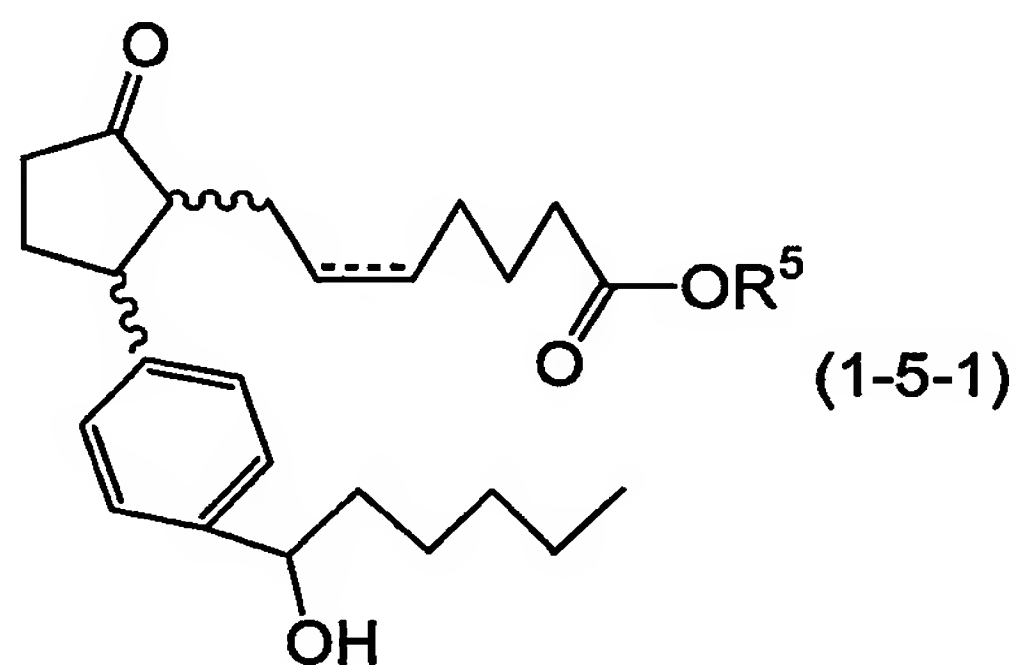
ジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環が挙げられる。

- また、一般式(1-4)中、1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアル
- としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒド

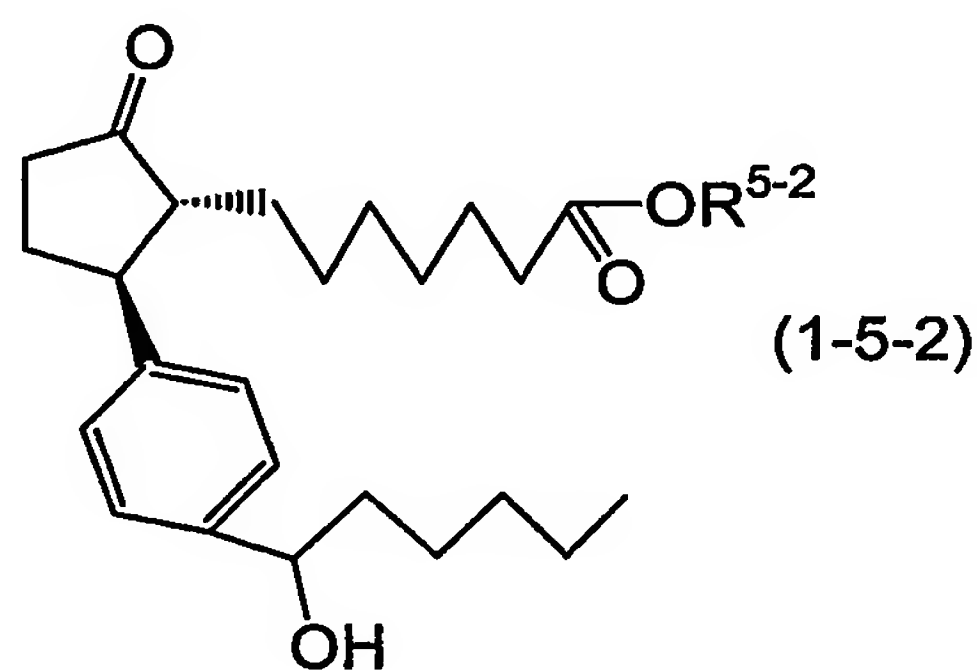
- ロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ

ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環が挙げられる。

さらに、本発明のEP2作動活性を有する物質として、WO95/19964号パ
5 ンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物
として、一般式(1-5-1)



[式中、R⁵ はC 1～20の飽和もしくは不飽和非環式炭化水素基であるか、
または-(CH₂)_mR⁵⁻¹であり、mは0または1～10の整数であり、
10 R⁵⁻¹ はC 3～7の脂環であるか、またはC 4～10のアリールもしくはヘ
テロアリール環（ヘテロ原子はN、OおよびSからなる群から選択する。）
である。]で示される化合物またはその塩、および一般式(1-5-2)



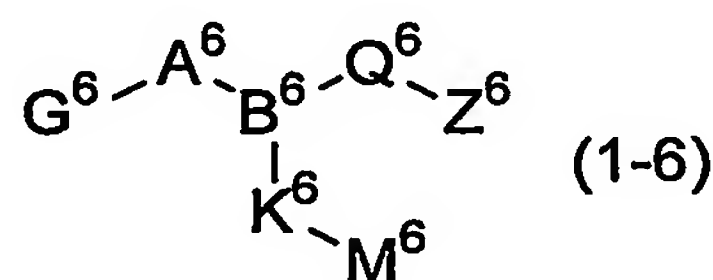
[式中、R⁵⁻² は低級アルキル基を表わす。]で示される化合物またはその
15 塩が挙げられる。

一般式(1-5-1)または(1-5-2)中、特記しない限り、アルキ

ルとは、炭素数 1 ～ 10 のアルキル基を意味し、炭素数 1 ～ 5 の低級アルキル基を包含し、シクロアルキルとは、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基を意味し、アリールとは、炭素数 4 ～ 10 のアリール基を意味する。飽和または不飽和非環式炭化水素基は、炭素数 1 ～ 約 6 (好ましくは 1 ～ 約 4) の直鎖または分枝鎖の飽和または不飽和炭化水素基を意味する。そのような基は、
 5 適当な鎖長のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を包含し、好ましくはアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルまたはそれらの異性体である。脂環は、飽和または不飽和であり、好ましくは炭素数 3 ～ 7 の飽和環である。芳香環としては R^{5-1} は好ましくはフェニルであり、複素環はヘテロ原子として酸素、窒素または硫黄を有し、
 10 R^{5-1} はチエニル、フラニル、ピリジルなどであり得る。

一般式 (1-5-1) または (1-5-2) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、トランス-2-(4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-5-オキソシクロペンタンヘプタン酸(この化合物は、AH-13205
 15 (Anthony T、外 5 名、カルディオバソキュラー・ドラッグ・レビュー (Cardiovascular Drug Reviews), 1993 年, 第 11 巻, 第 2 号, p.165-179 参照) とも称される。) またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明の EP 2 作動活性を有する物質として、WO98/28264 号パンフレット、WO99/19300 号パンフレットに記載の化合物および EP0911321
 20 号明細書に記載の化合物が挙げられる。WO99/19300 号パンフレットに記載の化合物として、好ましくは一般式 (1-6)



[式中、 A^6 は、 SO_2 基または CO 基であり、
 G^6 は、 Ar^6 、 $Ar^{6-1}-V^6-Ar^{6-2}$ 基、 $Ar^6-(C1 \sim 6)$ アルキレン基、 $Ar^6-CONH-(C1 \sim 6)$ アルキレン基、 $R^{6-1}R^{6-2}$ -アミノ
 25

- 基、オキシ (C 1 ~ 6) アルキレン基、A r⁶ で置換されているアミノ基、またはA r⁶ - (C 1 ~ 4) アルキレン基とR⁶⁻¹¹ とで置換されているアミノ基であり、R⁶⁻¹¹ は、水素原子またはC 1 ~ 8 アルキル基であり、R⁶⁻¹ およびR⁶⁻² は、それぞれ別々の基であって、水素原子およびC 1 ~ 8 アルキル基から独立して選択される基であるか、あるいはR⁶⁻¹ およびR⁶⁻² はアミノ基の窒素原子と一緒にあって5員または6員のアザシクロアルキル基 (ここで、前記アザシクロアルキル基は、場合により酸素原子を含有することがあり、そして場合により2個以下のオキシ基、ヒドロキシ基、C 1 ~ 4 アルキル基、フッ素原子、または塩素原子によって、それぞれ独立してモノー、ジー、またはトリー置換されていることがある。) を形成し、
- B⁶ は窒素原子またはCH基であり、
- Q⁶ は - (C 2 ~ 6) アルキレン - W⁶ - (C 1 ~ 3) アルキレン - 基 (前記のそれぞれのアルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、
- (C 4 ~ 8) アルキレン - 基 (前記アルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 - X⁶ - (C 1 ~ 5) アルキレン - 基 (前記アルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 - (C 1 ~ 5) アルキレン - X⁶ - 基 (前記アルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 - (C 1 ~ 3 アルキレン) - X⁶ - (C 1 ~ 3) アルキレン - 基 (前記のそれぞれのアルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 - (C 1 ~ 4) アルキレン - W⁶ - X⁶ - (C 0 ~ 3) アルキレン - 基 (前記のそれぞれのアルキレン基は、場合によりフッ素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されてい

- ることがある。)、 $-(C0\sim4\text{アルキレン})-X^6-W^6-(C1\sim3)\text{アルキレン}-$ 基(前記のそれぞれのアルキレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 $-(C2\sim5\text{アルキレン})-W^6-X^6-W^6-(C1\sim3)\text{アルキレン}-$ 基(前記の2個の W^6 は、それぞれ相互に独立しており、前記のそれぞれのアルキレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 $-(C1\sim4)\text{アルキレン}-\text{エテニレン}-$ ($C1\sim4$)アルキレン-基(前記のそれぞれのアルキレン基およびエテニレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 $-(C1\sim4)\text{アルキレン}-\text{エテニレン}-$ ($C0\sim2$)アルキレン- $X^6-(C0\sim5)\text{アルキレン}-$ 基(前記のそれぞれのアルキレン基およびエテニレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 $-(C1\sim4\text{アルキレン})-\text{エテニレン}-$ ($C0\sim2$)アルキレン- $X^6-W^6-(C1\sim3)\text{アルキレン}-$ 基(前記のそれぞれのアルキレン基およびエテニレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、 $-(C1\sim4)\text{アルキレン}-\text{エチニレン}-$ ($C1\sim4$)アルキレン-基(前記のそれぞれのアルキレン基およびエチニレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)、または $-(C1\sim4)\text{アルキレン}-\text{エチニレン}-X^6-(C0\sim3)\text{アルキレン}-$ 基(前記のそれぞれのアルキレン基およびエチニレン基は、場合によりフッ素原子または $C1\sim4$ アルキル基から独立して選択される置換基4個以下で置換されていることがある。)であり、
 Z^6 はカルボキシル基、 $C1\sim6$ アルコキシカルボニル基、テトラゾリル基、

- 1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリル基、C1~4アルキルスルホニルカルバモイル基、またはフェニルスルホニルカルバモイル基であり、K⁶は単結合、C1~9アルキレン基、チオ(C1~4)アルキレン基、C1~4アルキレンチオ(C1~4)アルキレン基、C1~4アルキレンオキシ(C1~4)アルキレン基、またはオキシ(C1~4)アルキレン基であり、前記C1~9アルキレン基は、場合によりモノ-不飽和であり、そしてK⁶が結合以外の場合には、K⁶は場合により塩素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、またはメチル基によって、それぞれ独立してモノ-、ジ-、またはトリ-置換されていることがあり、
- M⁶は-Ar⁶⁻³、-Ar⁶⁻⁴-V1-Ar⁶⁻⁵基、-Ar⁶⁻⁴-S-Ar⁶⁻⁵基、-Ar⁶⁻⁴-SO-Ar⁶⁻⁵基、-Ar⁶⁻⁴-SO₂-Ar⁶⁻⁵基、または-Ar⁶⁻⁴-O-Ar⁶⁻⁵基であり、
- Ar⁶は場合により酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から独立して選択されるヘテロ原子1~4個を有することがある部分飽和または完全不飽和の5~8員の環基であるか、場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子1~4個を有することがあり、それぞれ独立して部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の5または6員環2個がそれぞれ独立して縮合してなる二環式環基であるか、あるいは場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子1~4個を有することがあり、それぞれ独立して部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の5または6員環3個がそれぞれ独立して縮合してなる三環式環基であり、ここで前記の部分飽和または完全飽和の環基、二環式環基、または三環式環基は、場合により炭素上で置換されているオキシ基1もしくは2個、または硫黄原子上で置換されているオキシ基1もしくは2個を有することがあるか；あるいはAr⁶は、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から独立して選択されるヘテロ原子1または2個を有する完全飽和の5~7員の環基であ

り、

- $A_{r^{6-1}}$ および $A_{r^{6-2}}$ はそれぞれ独立して、場合により酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から独立して選択されるヘテロ原子 1～4 個を有することがある部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の 5～8 員の環基であるか、
- 5 場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子 1～4 個を有することがあり、それぞれ独立して部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の 5 または 6 員環 2 個がそれぞれ独立して縮合してなる二環式環基であるか、あるいは場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子 1～4 個を有することがある部分
- 10 飽和、完全飽和、または完全不飽和の 5 または 6 員環 3 個をそれぞれ独立して縮合してなる三環式環基であり、ここで前記の部分飽和または完全飽和の環基、二環式環基、または三環式環基は、場合により炭素上で置換されているオキシ基 1 もしくは 2 個、または硫黄原子上で置換されているオキシ基 1 もしくは 2 個を有することがあり、
- 15 前記 A_{r^6} 、 $A_{r^{6-1}}$ 、および $A_{r^{6-2}}$ 部分はその部分が単環式環基である場合には 1 個の環上において、その部分が二環式環基である場合には 1 個または両方の環上において、またはその部分が三環式環基である場合には 1、2、または 3 個の環上において、炭素原子または窒素原子上で、場合により、部分ごとに R^{6-3} 、 R^{6-4} 、および R^{6-5} から独立して選択される置換基 3 個
- 20 以下で置換されていることがあり、ここで R^{6-3} 、 R^{6-4} 、および R^{6-5} は、それぞれ独立してヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-7} アルコキシ基、 (C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルキル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-7} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル基、 (C_{3-7}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルカノイル基、ホルミル基、 C_{1-8} アルカノイル基、 (C_{1-6}) アルカノイル (C_{1-6}) アルキル基、 C_{1-4} アルカノイルアミノ基、 C
- 25

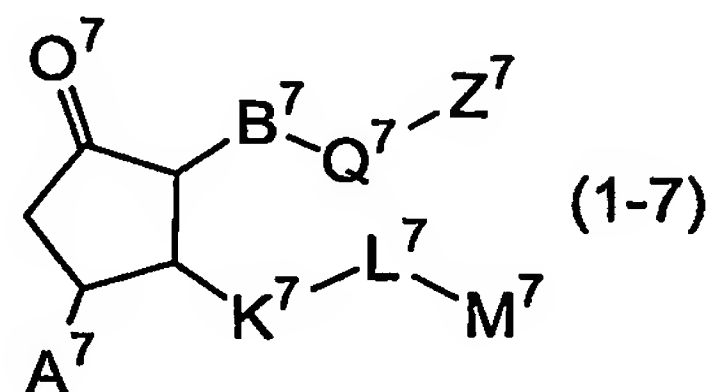
- 1～4 アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシスルホニル基、アミノカルボニルアミノ基またはモノーNー、ジーン、Nー、ジーン、N'ーもしくはトリーN, N, N'ー (C 1～4) アルキル基で置換されているアミノカルボニルアミノ基、スルホンアミド基、C 1～4 アルキルスルホンアミド基、アミノ基、モノーNーまたはジーン、Nー (C 1～4) アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノーNーまたはジーン、Nー (C 1～4 アルキル) カルバモイル基、シアノ基、チオール基、C 1～6 アルキルチオ基、C 1～6 アルキルスルフィニル基、C 1～4 アルキルスルホニル基、あるいはモノーNーまたはジーン、Nー (C 1～4) アルキルアミノスルフィニル基であり、
- 10 Ar⁶⁻³、Ar⁶⁻⁴、およびAr⁶⁻⁵ はそれぞれ独立して、場合により酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から独立して選択されるヘテロ原子1～4個を有することがある部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の5～8員の環基であるか、場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子1～4個を有することがあり、それぞれ独立して部
- 15 分飽和、完全飽和、または完全不飽和の5または6員の環2個がそれぞれ独立して縮合してなる二環式環基であるか、あるいは場合により窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から独立して選択されるヘテロ原子1～4個を有することがある部分飽和、完全飽和、または完全不飽和の5または6員の環3個がそれぞれ独立して縮合してなる三環式環基であり、ここで、前記の部分
- 20 飽和または完全飽和の、環基、二環式環基、または三環式環基は、場合により炭素上で置換されているオキシ基1もしくは2個、または硫黄原子上で置換されているオキシ基1もしくは2個を有することがあり、
- 前記Ar⁶⁻³、Ar⁶⁻⁴、およびAr⁶⁻⁵ 部分はその部分が単環式環基の場合には1個の環上において、その部分が二環式環基の場合には1個または両
- 25 方の環上において、またはその部分が三環式環基の場合には1、2、または3個の環上において、炭素原子または窒素原子上で、場合により、部分ごとにR⁶⁻³¹、R⁶⁻⁴¹、およびR⁶⁻⁵¹ から独立して選択される置換基3個以下

- で置換されていることがあり、ここで R^{6-31} 、 R^{6-41} 、および R^{6-51} は、それぞれ独立してヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C1 \sim 7$ アルコキシ基、 $C1 \sim 4$ アルコキシ($C1 \sim 4$)アルキル基、 $C1 \sim 4$ アルコキシカルボニル基、 $C1 \sim 7$ アルキル基、 $C2 \sim 7$ アルケニル基、
 5 $C2 \sim 7$ アルキニル基、 $C3 \sim 7$ シクロアルキル基、($C3 \sim 7$)シクロアルキル($C1 \sim 4$)アルキル基、($C3 \sim 7$)シクロアルキル($C1 \sim 4$)アルカノイル基、ホルミル基、 $C1 \sim 8$ アルカノイル基、($C1 \sim 6$)アルカノイル($C1 \sim 6$)アルキル基、 $C1 \sim 4$ アルカノイルアミノ基、 $C1 \sim 4$ アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシスルホニル基、アミノカルボ
 10 ニルアミノ基またはモノーNー、ジーN, Nー、ジーN, N'ーもしくはトリーN, N, N'ー($C1 \sim 4$)アルキル基で置換されているアミノカルボニルアミノ基、スルホンアミド基、 $C1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド基、アミノ基、モノーNーまたはジーN, Nー($C1 \sim 4$)アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノーNーまたはジーN, Nー($C1 \sim 4$)アルキルカルバモイ
 15 ル基、シアノ基、チオール基、 $C1 \sim 6$ アルキルチオ基、 $C1 \sim 6$ アルキルスルフィニル基、 $C1 \sim 4$ アルキルスルホニル基、あるいはモノーNーまたはジーN, Nー($C1 \sim 4$)アルキルアミノスルフィニル基であり、
 W^6 はオキシ基、チオ基、スルフィノ基、スルホニル基、アミノスルホニル基、ーモノーNー($C1 \sim 4$)アルキレンアミノスルホニル基、スルホニ
 20 ルアミノ基、Nー($C1 \sim 4$)アルキレンスルホニルアミノ基、カルボキサミド基、Nー($C1 \sim 4$)アルキレンカルボキサミド基、カルボキサミドオキシ基、Nー($C1 \sim 4$)アルキレンカルボキサミドオキシ基、カルバモイル基、ーモノーNー($C1 \sim 4$)アルキレンカルバモイル基、カルバモイル
 25 基であり、ここで前記 W^6 アルキル基は、場合により炭素上においてフッ素原子1～3個で置換されていることがあり、
 X^6 は場合により、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から独立して選択さ

- れるヘテロ原子 1 または 2 個を有する 5 または 6 員の芳香族環基であり、前記環基は、場合によりハロゲン原子、C 1 ~ 3 アルキル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基、ヒドロキシ基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、またはカルバモイル基で、モノー、ジー、
- 5 またはトリー置換されていることがあり、
- R⁶⁻¹、R⁶⁻²、R⁶⁻³、R⁶⁻⁴、R⁶⁻⁵、R⁶⁻¹¹、R⁶⁻³¹、R⁶⁻⁴¹、および R⁶⁻⁵¹ は、アルキル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン部分を含む場合には、場合により、炭素原子上において、ハロゲン原子またはヒドロキシ基によって、それぞれ独立してモノー、ジー、またはトリー置
- 10 換されていることがあり；そして V および V 1 は、それぞれ独立して、結合、チオ (C 1 ~ 4) アルキレン基、C 1 ~ 4 アルキレンチオ基、C 1 ~ 4 アルキレンオキシ基、オキシ (C 1 ~ 4) アルキレン基、または場合によりそれぞれ独立してヒドロキシ基またはフッ素原子によりモノーまたはジー置換されていることのある C 1 ~ 3 アルキレン基である。
- 15 ただし、(a) K⁶ が C 2 ~ 4 アルキレン基であり、M⁶ が Ar⁶⁻³ であり、そして Ar⁶⁻³ がシクロペントー 1 - イル基、シクロヘキシー 1 - イル基、シクロヘプトー 1 - イル基、またはシクロオクトー 1 - イル基である場合には、前記 C 5 ~ 8 シクロアルキル置換基は、1 位がヒドロキシ基によって置換されていないものとし、
- 20 そして (b) K⁶ が結合であり、G⁶ がフェニル基、フェニルメチル基、置換フェニル基、または置換フェニルメチル基であり、Q⁶ が C 3 ~ 8 アルキレン基であり、そして M⁶ が Ar⁶⁻³ または Ar⁶⁻⁴ - Ar⁶⁻⁵ 基である場合には、A がスルホニル基であるものとする。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。
- 25 一般式 (1-6) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、2 - [3 - (4 - tert - ブチルベンジル) - N - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノ - メチル] フェノキシ] 酢酸 (この化合物は、CP-533536 と称

される。) またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明のEP2作動活性を有する物質として、WO98/58911号パンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式(1-7)



5

[式中、A⁷ は水素原子または水酸基であり、

B⁷ はプロピレン、プロペニレン、またはプロピニレンであり、

Q⁷ はプロピレン、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、チアゾリル、ピリジン基、フェニル、またはチエニルであり、

10 Z⁷ はカルボキシル、C1～6アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、または5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルであり、

K⁷ はエチレンまたはエテニレンであり、

L⁷ は単結合または $-\text{CO}-$ であり、

15 M⁷ は $-\text{Ar}^7$ 、 $-\text{Ar}^{7-1}-\text{V}^7-\text{Ar}^{7-2}$ 、 $-\text{Ar}^{7-1}-\text{S}-\text{Ar}^{7-2}$ 、または $-\text{Ar}^{7-1}-\text{O}-\text{Ar}^{7-2}$ であり、

Ar⁷ およびAr⁷⁻¹ は(1)それぞれ独立して、完全に不飽和な5から8員環(ここで、これらは、酸素原子、硫黄原子並びに窒素原子から独立に選択される1から4個のヘテロ原子、または部分的に飽和な二縮環型、完全に
20 飽和もしくは完全に不飽和な5および/または6員環からなる二環式環を独立に任意に有し、

窒素原子、硫黄原子並びに酸素原子から独立に選択される1から4個のヘテロ原子、または部分的に飽和な三縮環型、完全に飽和もしくは完全に不飽和な5および/または6員環からなる三環式環を独立に任意に有し、

窒素原子、硫黄原子並びに酸素原子から独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子、または炭素原子に置換された一個以上のオキシ基を任意に有する部分的に飽和あるいは完全に飽和な環を独立に任意に有する。）、

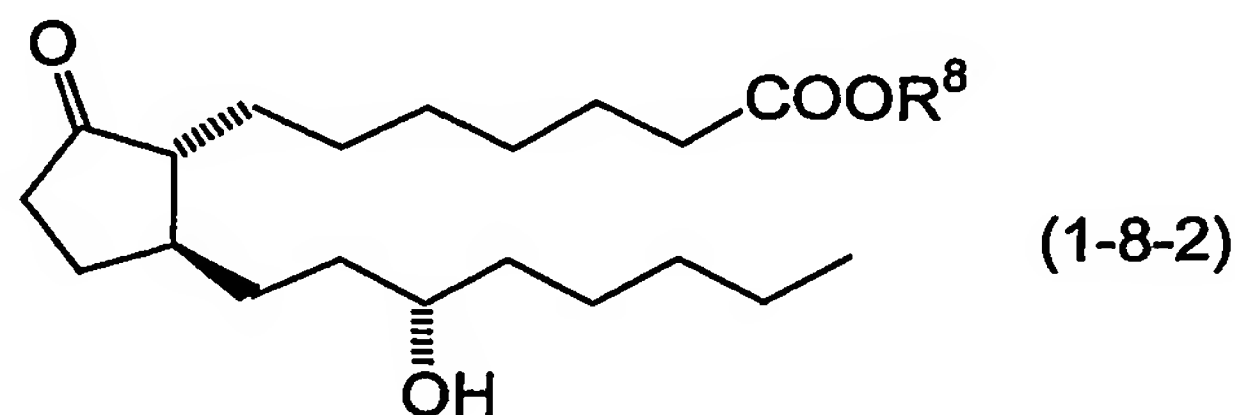
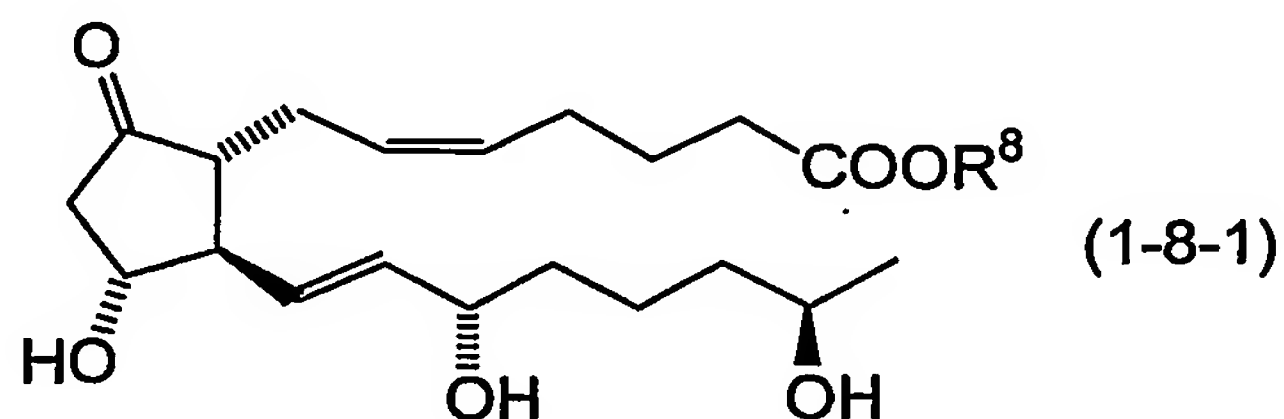
(2) それぞれ独立して、完全に飽和な 5 から 8 員環であり、

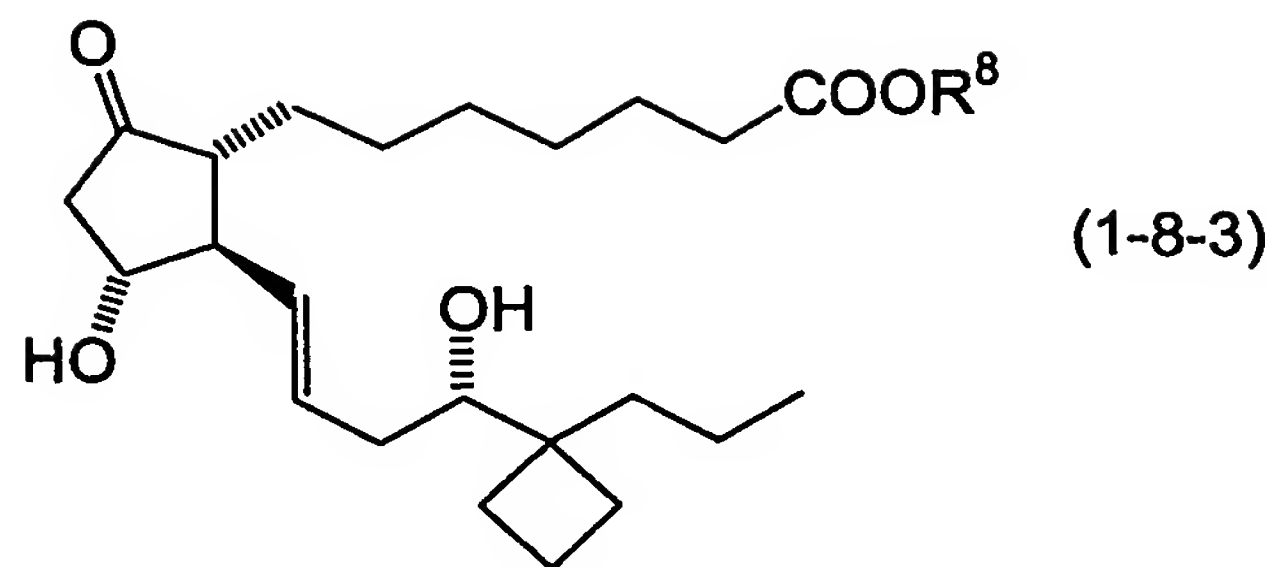
- 5 Ar² は、部分的に飽和な、完全に飽和な、または完全に不飽和な 5 から 8 員環（ここで、これらは、酸素原子、硫黄原子並びに窒素原子から独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子、または部分的に飽和な二縮環型、完全に飽和もしくは完全に不飽和な 5 および／または 6 員環からなる二環式環を独立に任意に有し、
- 10 窒素原子、硫黄原子並びに酸素原子から独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子、または部分的に飽和な三縮環型、完全に飽和もしくは完全に不飽和な 5 および／または 6 員環からなる三環式環を独立に任意に有し、
窒素原子、硫黄原子並びに酸素原子から独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子、または炭素原子に置換された一個以上のオキシ基を任意に有する部分的に飽和あるいは完全に飽和な環を独立に任意に有する。）であり、
上記 Ar⁷ および Ar⁷⁻¹ 部分（ただし、これらが完全不飽和な 5 から 8 員環、二員環、または三員環の場合）並びに Ar¹ 部分は、それぞれ独立に任意に炭素原子に、単環の場合は同環に、または三員環の場合は二環、または三環に対して、R⁷⁻¹、R⁷⁻² および R⁷⁻³（ここで、R⁷⁻¹、R⁷⁻² およ
- 20 び R⁷⁻³ はそれぞれ、水酸基、窒素原子、ハロゲン原子、C¹～7 アルコキシ、（C¹～4）アルコキシル（C¹～4）アルキル、C¹～4 アルコシカルボニル、C¹～7 アルキル、C²～7 アルケニル、C²～7 アルキニル、C³～7 シクロアルキル、（C³～7）シクロアルキル（C¹～4）アルキル、（C³～7）シクロアルキル（C¹～4）アルカノイル、ホルミル、C
- 25 1～8 アルカノイル、（C¹～6）アルカノイル（C¹～6）アルキル、アミノアルボニルアミノ、モノーNー、ジーン、Nー、ジーン、N'ー、またはトリーN、N、Nー（C¹～4）アルキル置換アミノアルボニルアミノ、C

- 1～4アルカノイルアミノ、C1～4アルコキシカルボニルアミノ、スルフォナミド、ヒドロスルフォニル、C1～4アルキルスルフォナミド、アミノ、モノーNー、ジーN, Nー(C1～4)アルキルアミノ、カルバモイル、モノーNー、ジーN, Nー(C1～4)アルキルカルバモイル、シアノ、チオ、
- 5 C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～4アルキルスルフィニル、モノーNー、ジーN, Nー(C1～4)アルキルアミノスルフィニルであり、R⁷⁻¹、R⁷⁻² およびR⁷⁻³ がアルキル、アルケニル、アルキレン、またはアルケニレン部分を含む場合は、任意に直鎖状、または分枝状であって、任意に炭素原子をハロあるいは水酸基で一、二、または三置換される。) から選択される3個までの置換体によって置換され、
- 10 Vは単結合、-CO-, または任意に水酸基もしくはフッ素原子によって独立に一または二置換されたC1～3アルキレンであり、(1) L⁷ が-CO-であって、A⁷ が水酸基であり、および(2) L⁷ が単結合であって、M⁷ がフェニルの場合、当該フェニルは、R⁷⁻¹、R⁷⁻² およびR⁷⁻³ から選択される1から3個の置換体により置換される。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。
- 15

さらに、本発明のEP2作動活性を有する物質として、US5,698,598号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式(1-8-1)、(1-8-2)、および(1-8-3)

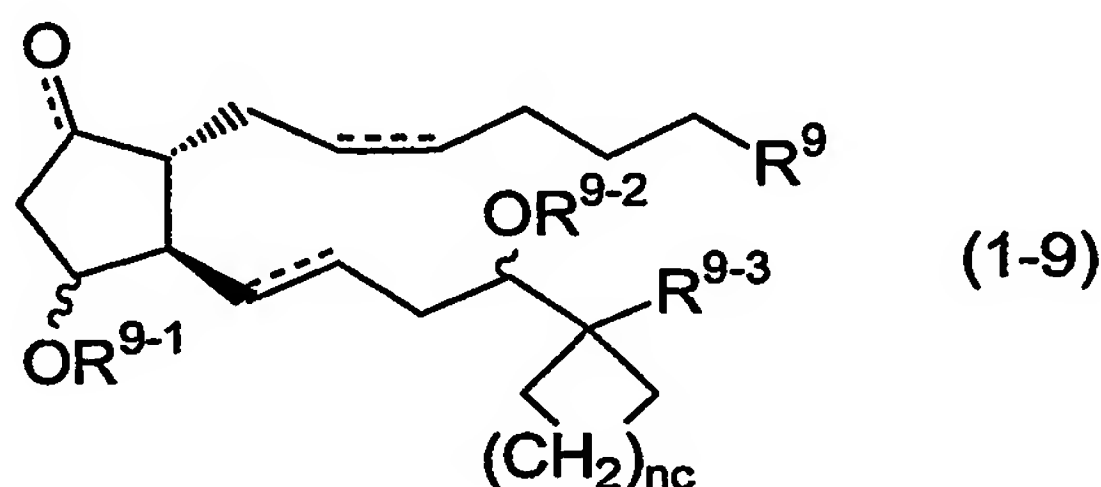
20



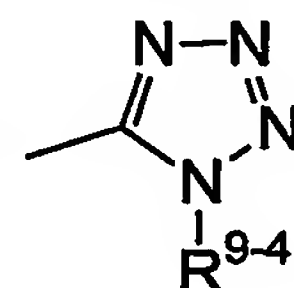


[それぞれの式中、 R^8 は、水素原子、C 1 ～ 2 0 の飽和もしくは非飽和の環状炭化水素基、または $-(CH_2)_{m_b}R^8$ である。ここで m_b は 0 または 1 ～ 1 0 の整数であり、 R^8 は、C 3 ～ 7 の脂肪族環、アリル基、C 4 ～ 1 0 のヘテロアリル環である。また、ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる原子団から選択される。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明の EP 2 作動活性を有する物質として、US6,376,533 号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、
10 一般式 (1-9)



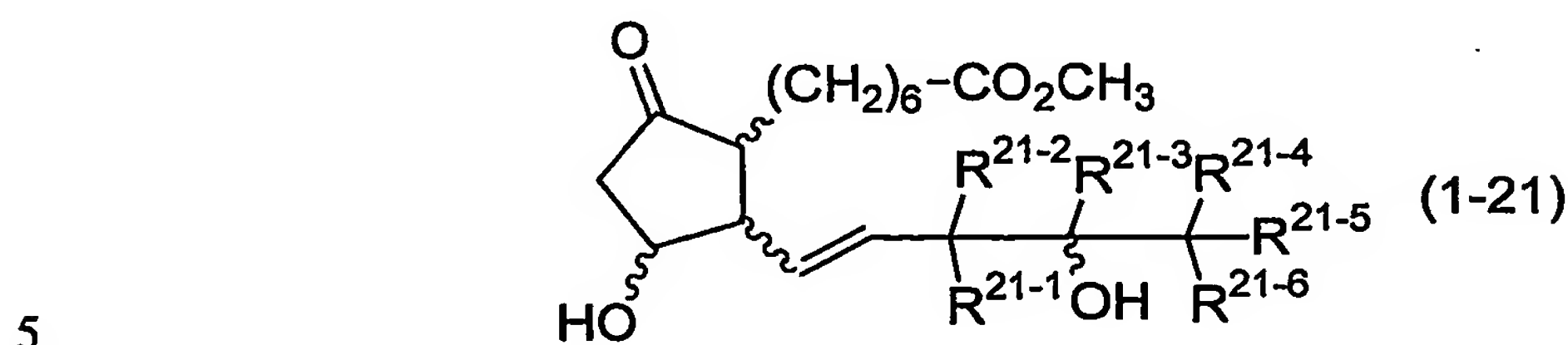
[式中、 R^{9-3} はヘテロアリルあるいは置換されてもヘテロアリル基であり、 R^{9-1} と R^{9-2} は、それぞれ水素原子、炭素原子 6 個までの低級アルキル基、または炭素原子 6 個までの低級アシル基からなる分子群から選択され、 R^9 は、
15 $-CO_2R^{9-4}$ 、 $-CONR^{9-4}_2$ 、 $-CH_2OR^{9-4}$ 、 $-CONR^{9-4}SO_2$

R^{9-4} 、 $-P(O)(OR^{9-4})$ および  からなる分子群から選

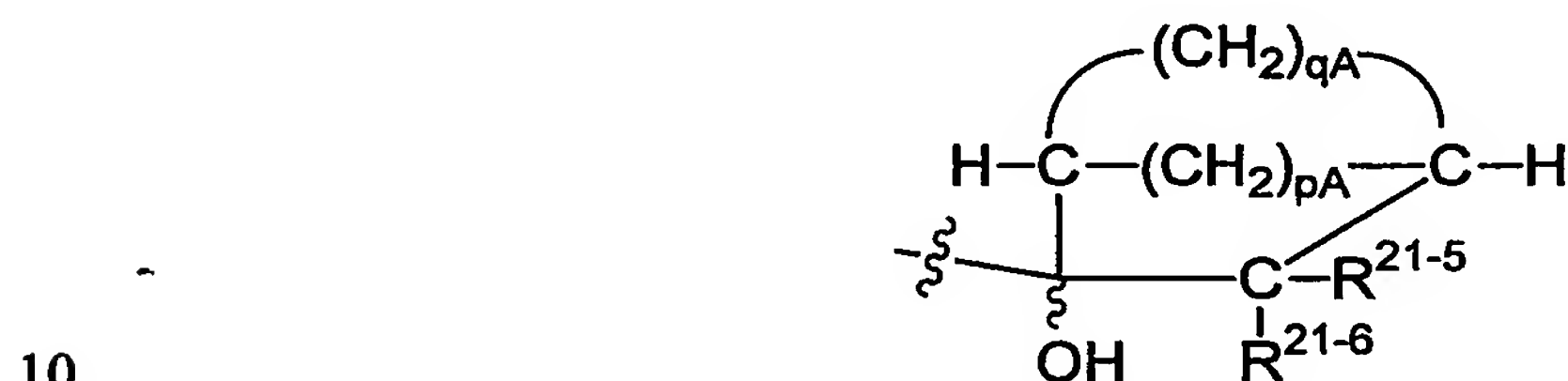
択される。ここで R^{9-4} は、水素原子、フェニル基および C 1 ～ 6 のアルキル基からなる分子群から選択される。 n_c は 0 または 1 ～ 4 の整数を表わ

す。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明の EP 2 作動活性を有する物質として、US4,132,738 号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (1-21)



[式中、 R^{21-1} および R^{21-2} は水素原子であり、 R^{21-3} は水素原子、あるいは R^{21-4} と一緒になって 6 の炭素原子を含むシクロアルキルを形成するような 4 の炭素原子のメチレン鎖であり、あるいは R^{21-4} と一緒になって式

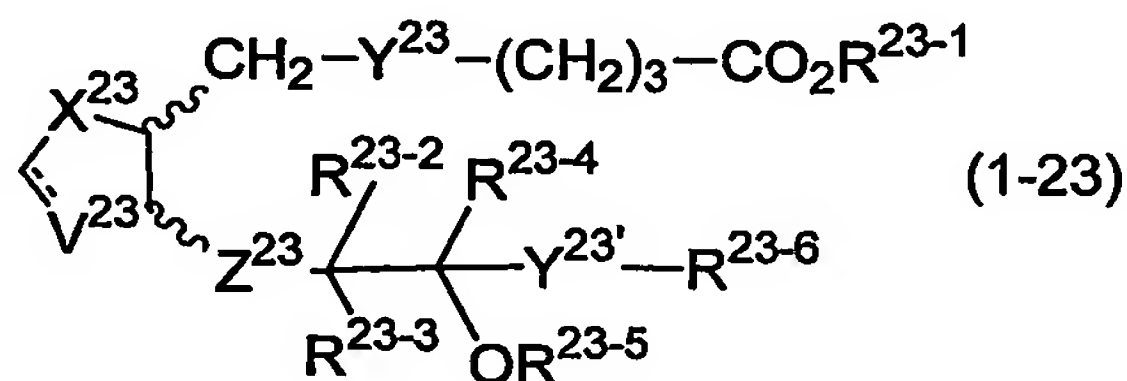


(式中、 pA は 0 または 1 であり、 qA は 2 または 3 であり、そしてそのようなビシクロアルケニルの二重結合は qA 橋にある。) をもつビシクロアルケニル、またはビシクロアルキル部分であり、 R^{21-4} は R^{21-3} と一緒になって上で定義したようにシクロアルキル、ビシクロアルキル、またはビシクロアルケニルであるか、あるいは R^{21-5} と一緒になって 4 個の炭素原子を含むシクロアルキルを形成するような 3 個の炭素原子のメチレン鎖であり、 R^{21-5} は水素原子、あるいは R^{21-4} と一緒になって上で定義したようにシクロアルキルを形成し、そして R^{21-6} は水素原子あるいは 8 の炭素原子の直鎖アルキルである。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

20 一般式 (1-21) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば [1 R [1 α , 2 β (1 E, 4 R^*), 3 α]] - 3 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - プロピルシクロブチル) - 1 - ブテニル] - 5 - オキ

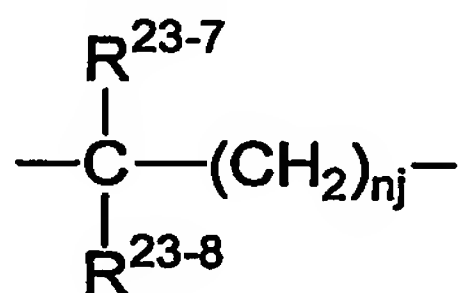
ソシクロペンタン-ヘプタン酸 メチルエステル（この化合物は、ブタプロ
スト（Butaprost）とも称される。）、（2 R, 3 R, 4 R）-4-ヒドロキ
シ-2-（7-ヒドロキシヘプチル）-3-〔（E）-（4 R S）-（4-
ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル）〕シクロペンタノシ（この化合
5 物は、ライオプロスチル（Rioprostil）とも称される。）またはそれらの塩が
挙げられる。

さらに、本発明のEP 2 作動活性を有する物質として、US3,965,143 号明
細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、
一般式（1-23）



10

〔式中、 R^{23-1} 、 R^{23-2} 、および R^{23-3} は水素原子またはC 1～7のアル
キル基であり、 R^{23-4} はC 1～7のアルキル基であり、 R^{23-5} は水素原子、
C 1～7のアルキル基、またはC 1～7のアルカノイル基であり、 R^{23-6} は
C 2～4のアルキル基またはC 5～7のシクロアルキル基であり、 X^{23} はカ
15 ルボニル、ヒドロキシメチレン、またはアルカノイルオキシメチレン基（た
だし、アルカノイル部は1～7個の炭素原子を含む。）であり、 V^{23} はメチ
レン、ヒドロキシメチレンまたはアルカノイルオキシメチレン基（ただし、
アルカノイル部は1～7個の炭素原子を含む。）であり、 Y^{23} はエチレンま
たはビニレン基であり、 $\text{Y}^{23'}$ はビニレン、エチニレンまたは以下の基



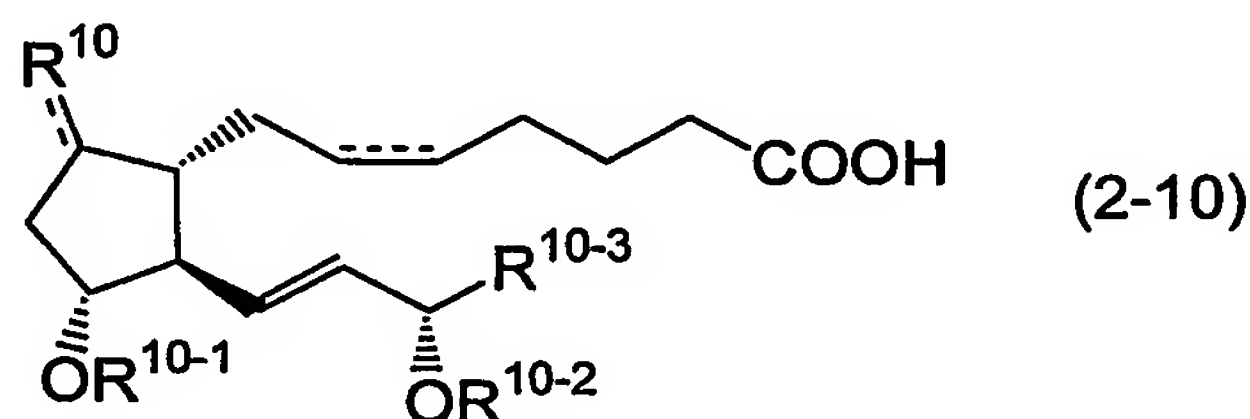
20

（基中、 n_j は0または1であり、 R^{23-7} および R^{23-8} は水素原子または
C 1～7のアルキル基である。）、 Z^{23} はエチレン、ビニレン、またはエチ
ニレン基である。〕で示される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (1-23) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば (+/-) -15-デオキシ-16- α , β -ヒドロキシ-16-メチル PGE₁ メチルエステル (この化合物は、Misoprostol と称される。) またはその塩が挙げられる。

- 5 その他、本発明の EP2 作動活性を有する物質のうち、好ましい化合物として (-) - (S) -15-ヒドロキシ-9-オキソプロスタン酸 (この化合物は、AY23626 と称される。) またはその塩が挙げられる。

一方、本発明中の EP3 作動活性を有する物質として、WO98/34916 号パンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-10)

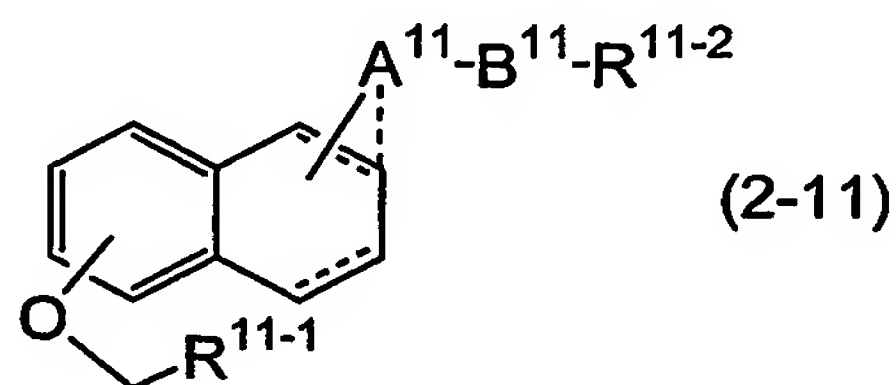


- [式中、R¹⁰ はオキシ基、またはハロゲン原子を表わし、
R¹⁰⁻¹ および R¹⁰⁻² はそれぞれ独立して、C1~4アルキル基を表わし、
R¹⁰⁻³ はC1~10アルキル基、C2~10アルケニレン基、C2~10アルキニレン基、フェニル、フェノキシ、C3~7シクロアルキル、またはC
15 3~7シクロアルキルオキシで置換されているC1~10アルキル基、C2~10アルケニレン基、またはC2~10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシクロアルキル基は、1~3個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。] で
20 示される化合物またはその塩が挙げられる。

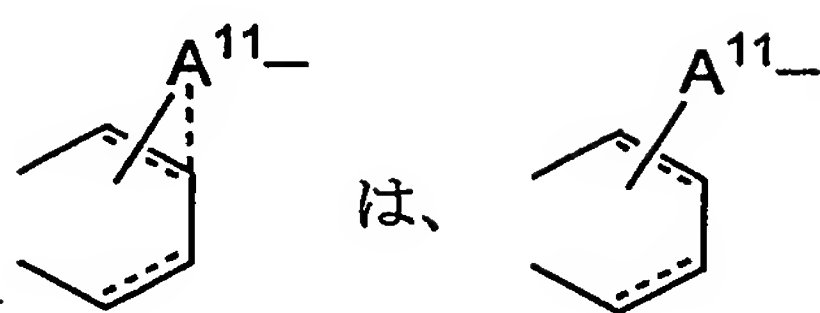
一般式 (2-10) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン酸 (この化合物は、ONO-AE-248 と称される (WO98/34916 号パンフレット参照)。) またはその塩が挙げられる

一般式 (2-10) 中、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの分枝型異性体を意味し、C1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの分枝型異性体を意味し、C1～10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルおよびこれらの分枝型異性体を意味し、C2～10アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルおよびこれらの分枝型異性体を意味し、C2～10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルおよびこれらの分枝型異性体を意味し、C3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを意味する。一般式 (2-10) 中、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

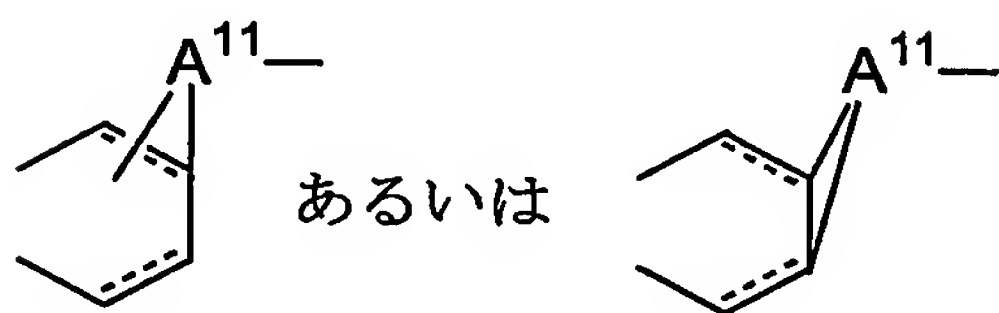
さらに、本発明のEP3作動活性を有する物質として、特開平 7-215929 号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-11)



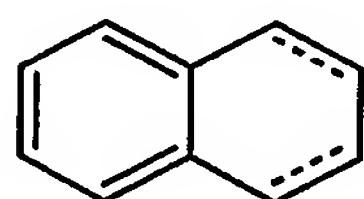
[式中、R¹¹⁻¹ は-COOR¹¹⁻⁴ 基 (基中、R¹¹⁻⁴ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、-CONR¹¹⁻⁵R¹¹⁻⁶ 基 (基中、R¹¹⁻⁵ およびR¹¹⁻⁶ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4のアルキル基、または水酸基が1個置換しているC1～4アルキル基を表わす。)、または-C₂H₄OHを表わし、



(基中、Aは単結合またはC 1～4のアルキレン基を表わす。)、または

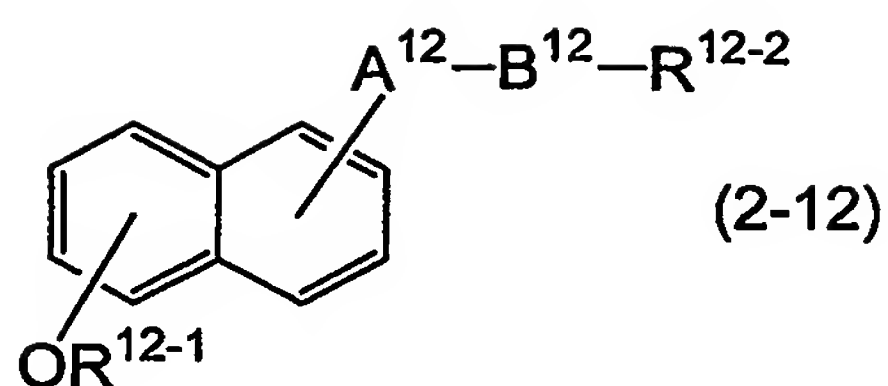


- (基中、A¹¹は式 $\text{---}(\text{CH}_2)_{mf}\text{---CH---}(\text{CH}_2)_{nm}\text{---}$ (基中、mfおよびnmはそれぞれ0または1～4の整数を表わす。ただし、mf + nmは2～4の整数である。)で示される基を表わし、B¹¹は $\text{---NR}^{11-3}\text{SO}_2\text{---}$ 、または $\text{---SO}_2\text{NR}^{11-3}\text{---}$ (基中、R¹¹⁻³は水素原子、C 1～4のアルキル基、または $\text{---CH}_2\text{COOR}^{11-7}$ (基中、R¹¹⁻⁷は水素原子またはR^{11-4a} (基中、R^{11-4a}はC 1～4のアルキル基を表わす。))を表わす。))を表わし、R¹¹⁻²は(1) C 1～6アルキル基、C 2～6のアルケニル基、またはC 2～6アルキニル基、(2) 1～3個のフェニル基、C 4～7のシクロアルキル基、あるいはC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基によって置換されているC 1～6アルキル基、C 2～6のアルケニル基、またはC 2～6アルキニル基、または(3) ナフチル基を表わし、



中、 --- は、単結合または二重結合を表わす。]で示される化合物またはその塩が挙げられる。

- さらに、本発明のEP 3作動活性を有する物質として、特開平 8-239356号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式(2-12)

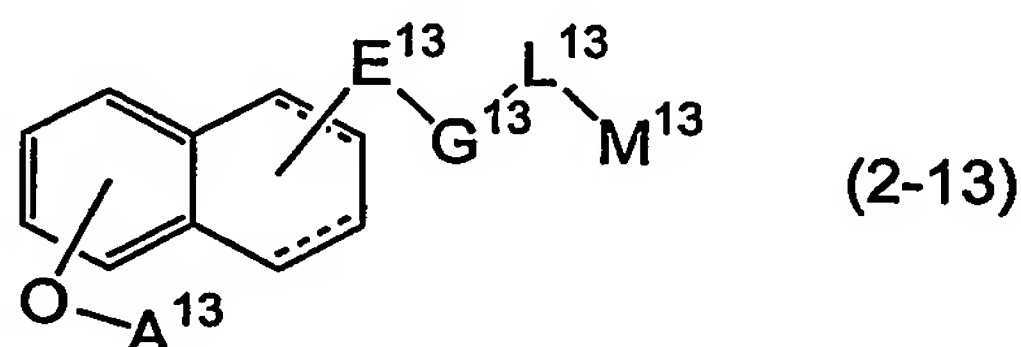


- [式中、 R^{12-1} は水素原子、C 1～4 アルキル基、式 (C 1～4 アルキレン)、 $-COOR^{12-10}$ 基 (式中、 R^{12-10} は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。) で示される基、(C 1～4 アルキレン) $-OH$ 基、式 (C 1～4 アルキレン) $-CONR^{12-4}R^{12-5}$ (式中、 R^{12-4} および R^{12-5} はそれぞれ独立して水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。) で示される基、式 (C 1～4 アルキレン) $-CONR^{12-6}-(C 1～4 アルキレン)-OH$ (式中、 R^{12-6} は水素原子または C 1～4 のアルキル基を表わす。) で示される基、式 (C 1～4 アルキレン) $-NR^{12-4}R^{12-5}$ (式中、 R^{12-4} および R^{12-5} は前記と同じ意味を表わす。) で示される基、(C 1～4 アルキレン) $-CN$ 基、または (C 1～4 アルキレン) $-テトラゾリル$ 基を表わし、
- A^{12} は単結合、C 1～6 アルキレン基、C 2～6 アルケニレン基、 $-S-(C 1～6 アルキレン)$ 基、または $-O-(C 1～6 アルキレン)$ 基を表わし、
- B^{12} は式 $NR^{12-3}CO$ または $CONR^{12-3}$ (式中、 R^{12-3} は水素原子または C 1～4 のアルキル基を表わす。) で示される基を表わし、
- R^{12-2} は (1) C 1～6 アルキル基、(2) C 2～6 アルケニル基、(3) フェニル基、C 4～7 シクロアルキル基、ナフチル基および窒素原子 1 個を含有する 4～7 員のヘテロ環から任意に選択された 1～3 個の置換基で置換された C 1～6 のアルキル基、(4) フェニル基、C 4～7 シクロアルキル基、ナフチル基および窒素原子 1 個を含有する 4～7 員のヘテロ環から任意に選択された 1～3 個の置換基で置換された C 2～6 のアルケニル基、(5) 式 $R^{12-7}R^{12-8}$ (式中、 R^{12-7} および R^{12-8} は独立して、フェニル基、C 4～7 シクロアルキル基、ナフチル基、または窒素原子 1 個を含有する 4～7 員のヘテロ環を表わす。) で示される基、または (6) 式 (C 1～6 ア

ルキレン) $-NR^{12-7}R^{12-8}$ (式中、 R^{12-7} および R^{12-8} は前記と同じ意味を表わす。) で示される基を表わす。ただし、 R^{12-2} 中の環は、1～3個のC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。] で示される化合物
5 またはその塩が挙げられる。

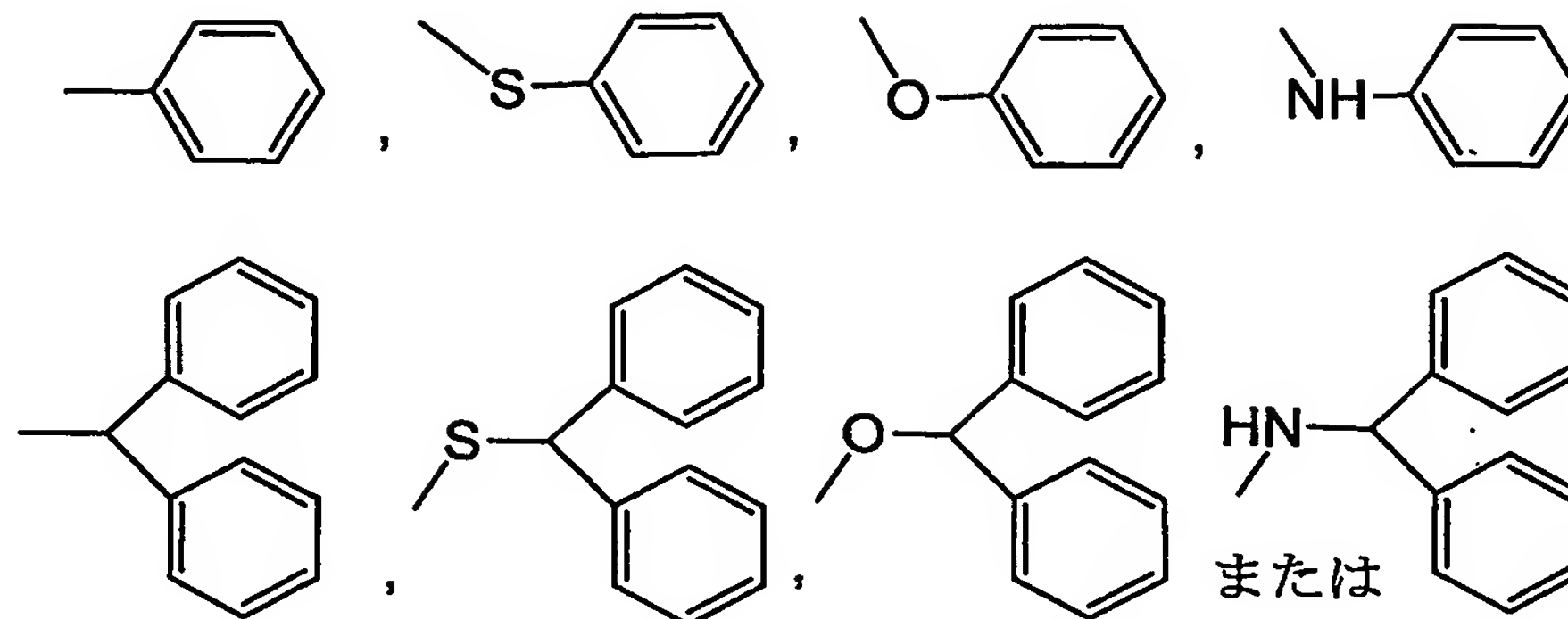
一般式 (2-1 2) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、
2- [5- [2- [N- (ジフェニルメチル) カルバモイル] エチル] ナフ
タレン-1-イルオキシ] 酢酸 (この化合物は、ONO-AP-324 と称される。)
またはその塩が挙げられる。

10 さらに、本発明のEP 3作動活性を有する物質として、WO97/05091 号パ
ンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物
として、一般式 (2-1 3)

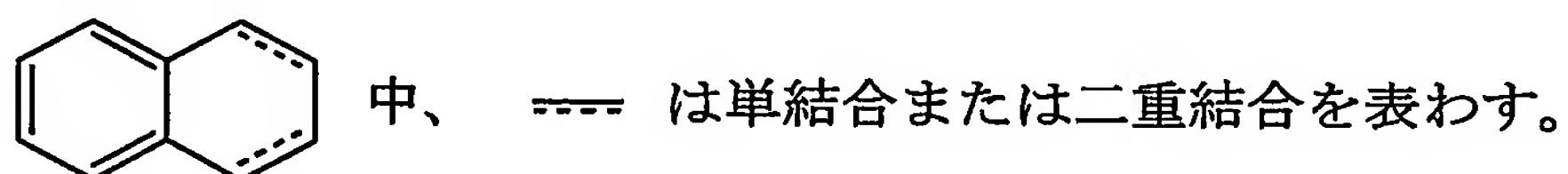


[式中、 A^{13} は、水素原子、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-COOR^{13-1}$ 基
15 (基中、 R^{13-1} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CONR^{13-2}R^{13-3}$ 基 (基中、 R^{13-2} および R^{13-3} はそれぞれ独立して水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OH$ 基、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ -テトラゾリル基、または $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CN$ 基を表わし、
20 E^{13} は、単結合またはC 1～6アルキレン基を表わし、
 G^{13} は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^{13-4}-$ 基 (基中、 R^{13-4} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。) を表わし、
 L^{13} は、C 1～6アルキレン基、 $-(CH_2)_{mc}-CH=CH-(CH_2)_{nd}-$ 基 (基中、 mc は0または1～3の整数、 nd は0または1～3の整数を
25 表わす。)、または $-(CH_2)_{xa}-CH(OH)-(CH_2)_{ya}-$ 基 (基中、

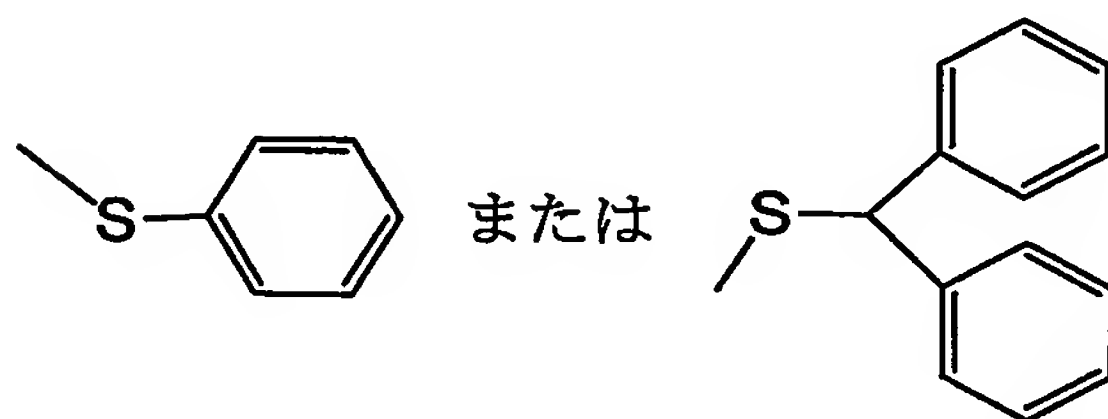
x_a は 1 ～ 3 の整数、 y_a は 0 または 1 ～ 3 の整数を表わす。) を表わし、 M^{13} は、



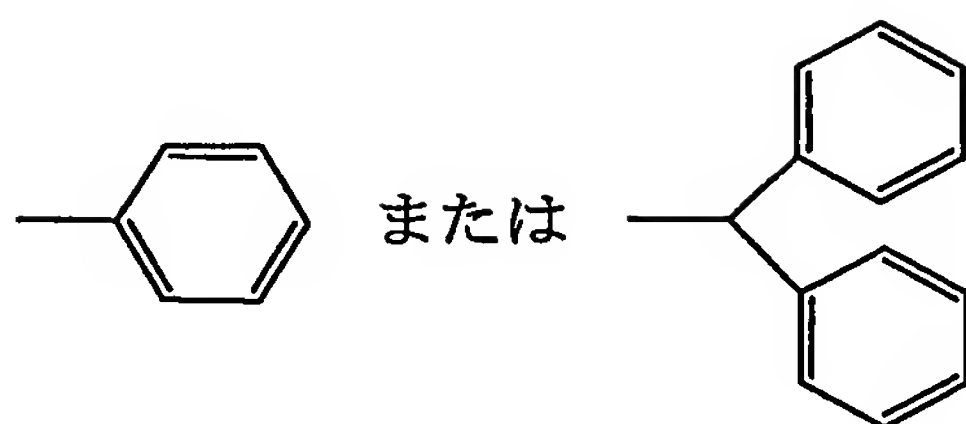
(M^{13} 基中の各フェニル基は 1 ～ 3 個の C 1 ～ 4 アルキル基、C 1 ～ 4 アル
5 コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換さ
れていてもよい。) を表わし、



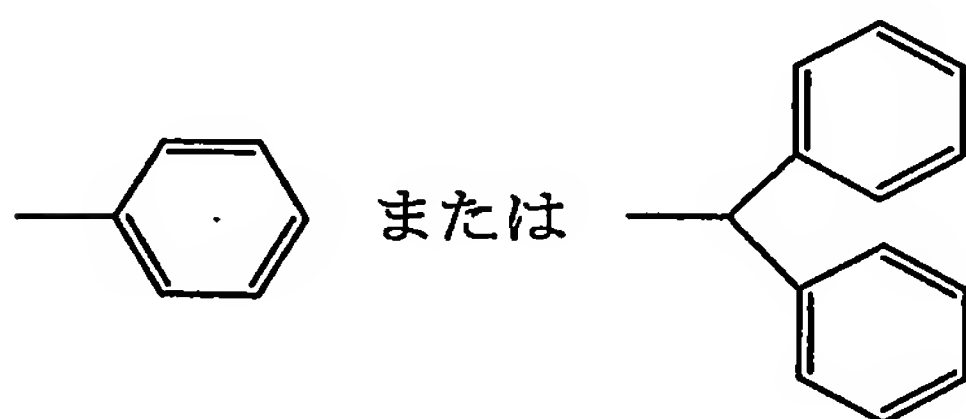
ただし、(1) G^{13} が $-SO-$ または $-SO_2-$ 基の場合、 M^{13} は、



10 (M^{13} 基中の各フェニル基は 1 ～ 3 個の C 1 ～ 4 アルキル基、C 1 ～ 4 アル
コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換さ
れていてもよい。) を表わさず、(2) L^{13} 中の m_c が 0 の場合、 G^{13} は $-SO-$
 $-SO_2-$ 基を表わし、(3) L^{13} 中の n_d が 0 の場合、 M^{13} は、



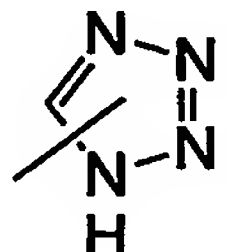
(M^{13} 基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、(4) L^{13} 中の y_a が0の場合、 M^{13} は、



5

(M^{13} 基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、(5) A^{13} が水素原子の場合、 L^{13} は—(C—H₂)_{mc}—CH=CH—(CH₂)_{nd}—基(基中、mcおよびndは前記と同じ意味を表わす。)、または—(CH₂)_{xa}—CH(OH)—(CH₂)_{ya}—基(基中、xaおよびyaは前記と同じ意味を表わす。)を表わし、(6)

10

A^{13} 中のテトラゾリル基は、を表わす。]で示される化合物または

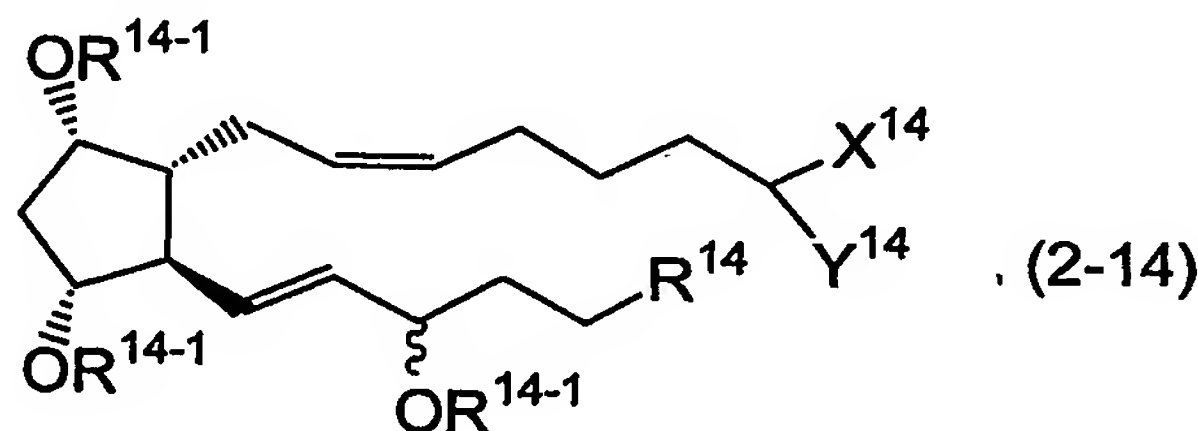
その薬剤学的に許容することのできる塩が挙げられる。

一般式(2-13)中、 R^{13-1} 、 R^{13-2} 、 R^{13-3} および R^{13-4} によって表わされるC 1～4アルキル基、または M^{13} 中の、フェニル基の置換基としてのC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体基を意味し、 A^{13} 中のC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびこれらの異性体基を意味し、 E^{13} および L^{13} が表わすC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびこ

20

これらの異性体基を意味し、 M^{13} 中の C 1～4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体基を意味し、 M^{13} 中のハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素を意味し、 $-O-$ A^{13} で示される側鎖の結合位置は 1～4 位のどこでもよいが、好ましくは 1 位であり、 $-E^{13}-G^{13}-L^{13}-M^{13}$ で示される側鎖の位置は 5～8 位のどこでもよいが、好ましくは 5 位もしくは 6 位である。

さらに、本発明の EP 3 作動活性を有する物質として、WO99/25358 号パンフレットに記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-14)



10

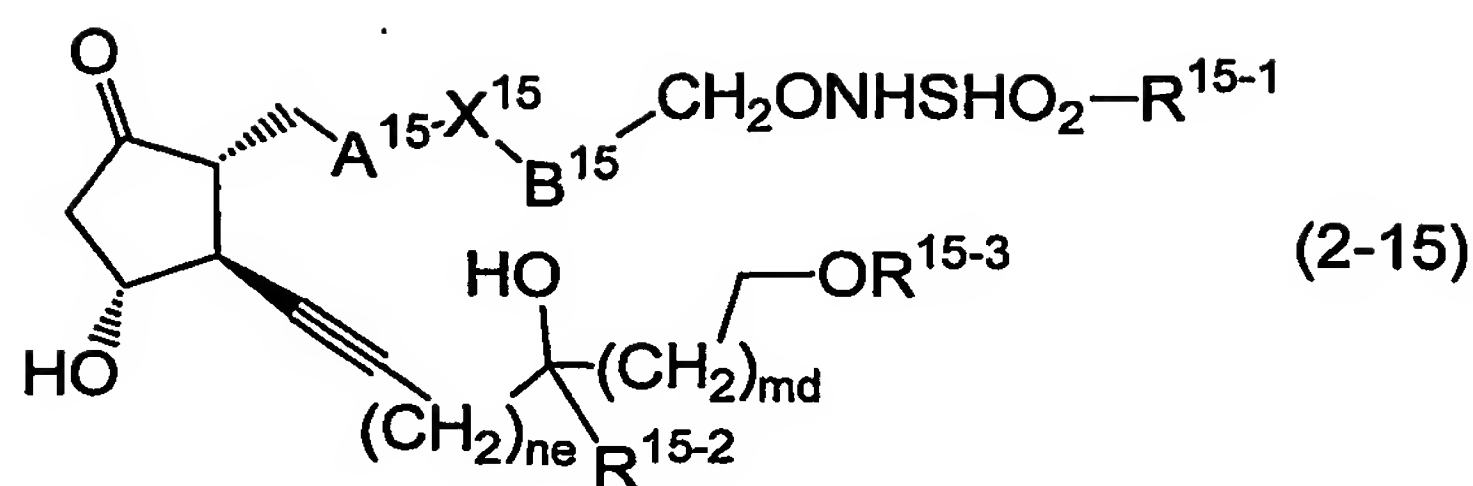
[式中、 R^{14} は、少なくとも 2 個のペンダント置換基を有する置換ヘテロアリアル基であり、該ペンダント置換基は、C 1～6 アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、 COR^{14-1} 、 $COCF_3$ 、 SO_2NR^{14-1} 、 NO_2 および CN からなる群から選択し、あるいは R^{14} は、少なくとも 1 個のシアノ基を有する置換ヘテロアリアル基であり、 R^{14-1} は水素原子または炭素数 6 までの低級アルキル基であり、 X^{14} は $-OR^{14-1}$ および $-N(R^{14-1})_2$ からなる群から選択する基であり、 Y^{14} は $=O$ または 2 個の水素原子である。]

で示される化合物またはその塩が挙げられる。

15

さらに、本発明の EP 3 作動活性を有する物質として、特開平 11-012249 号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-15)

20



[式中、 A^{15} は式 $\begin{array}{c} \text{CH-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{15-4} \end{array}$ (式中、 R^{15-4} は水素原子、C 1～4 のアル

ルキル基またはハロゲン原子を表わす。) で示される基または式 $-(\text{CH}_2)_p-$

(式中、 p は 0 または 1～3 の整数を表わす。) で示される基を表わし、 B

5 は式 $\begin{array}{c} \text{CH-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{15-4} \end{array}$ (式中、 R^{15-4} は前記と同意義である。) で示される基ま

たは式 $-(\text{CH}_2)_q-$ (式中 q は 1～4 の整数を表わす。) で示される基を表

わし、 X はメチレン基、酸素原子または硫黄原子を表わし、 R^{15-1} は C 1～

4 のアルキル基、フェニル基または [C 1～4 のアルキル基、C 1～4 のア

ルコキシ基、ハロゲン原子、または C 2～5 のアルカノイル基] で置換され

10 たフェニル基を示し、 R^{15-2} は水素原子または C 1～4 のアルキル基を示し、

R^{15-3} は C 1～4 のアルキル基、フェニル基またはベンジル基を表わし、 n

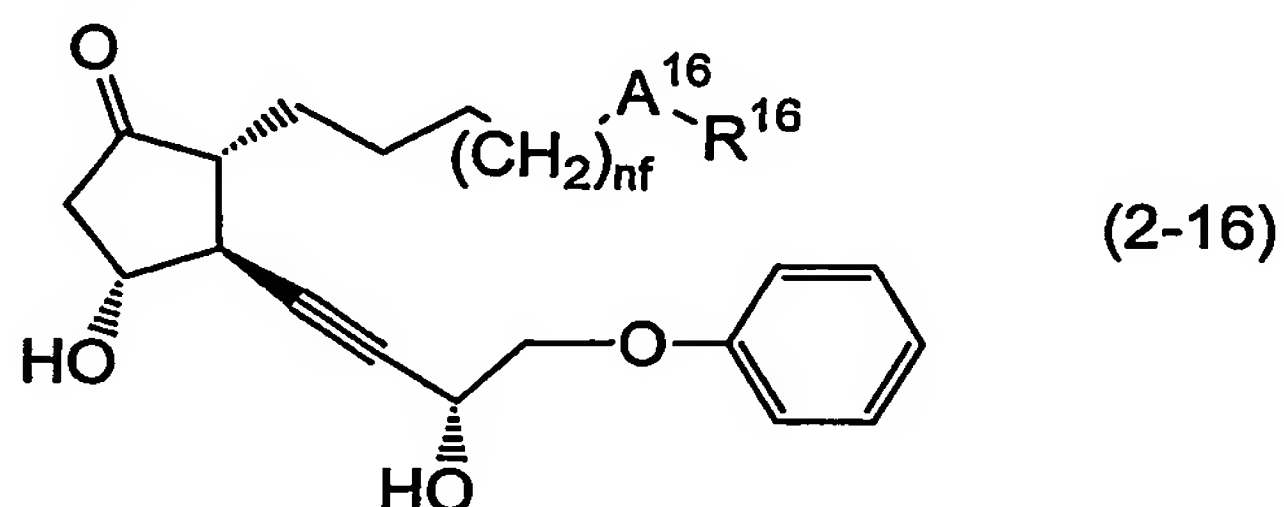
e および m d はそれぞれ 0 または 1 を表わす。] で示される化合物またはそ

の塩が挙げられる。

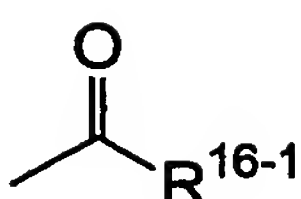
さらに、本発明の EP 3 作動活性を有する物質として、特開平 10-168056

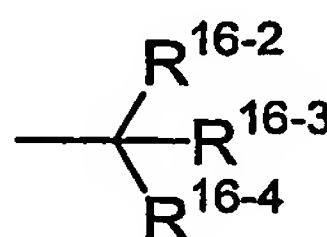
15 号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物とし

て、一般式 (2-16)



[式中、 A^{16} はエチレン基、ビニレン基、またはエチニレン基を表わし、

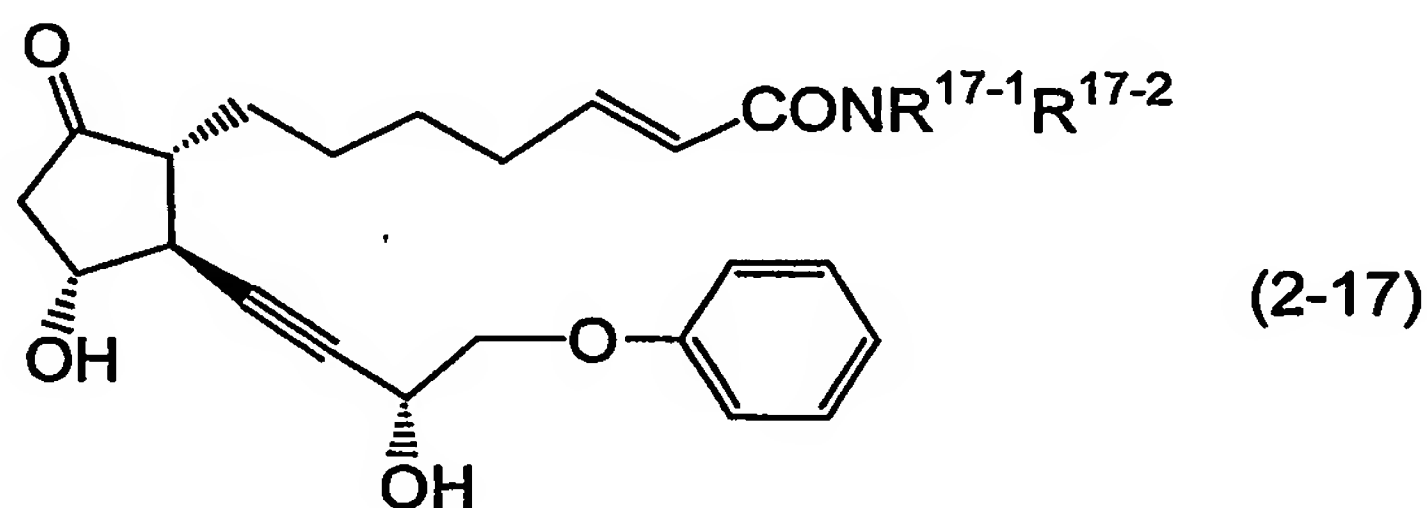
R¹⁶ は式  (式中、R¹⁶⁻¹ はC 1～4 のアルキル基、またはC 3

～8 のシクロアルキル基を表わす。) で示される基、または式  (式

中、R¹⁶⁻² およびR¹⁶⁻³ は同一、または異なって、水素原子またはC 1～4 のアルキル基を表わし、R¹⁶⁻⁴ はC 1～4 のアルキル基、C 3～8 のシク

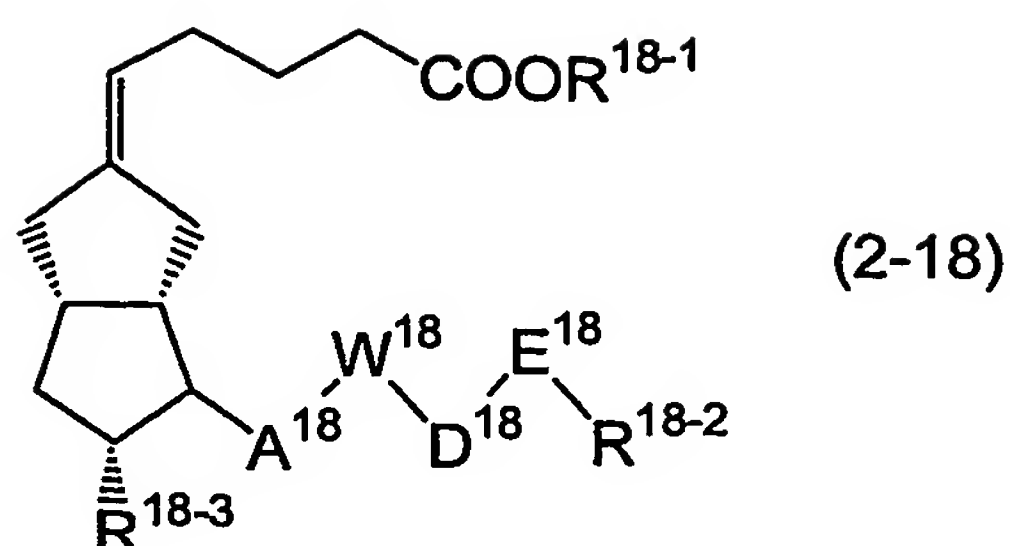
5 ロアルキル基、C 1～4 のアルコキシ基、C 3～8 のシクロアルコキシ基、ヒドロキシ基、C 1～4 のヒドロキシアルキル基、C 2～8 のアシルオキシ基、C 1～4 のアルキルチオ基、C 1～4 のアルキルスルフィニル基、ニトロ基、またはアセチルアミノ基を表わす。) で示される基を示し、n f は0 または1を表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

10 さらに、本発明のEP 3 作動活性を有する物質として、特開平 7-233145 号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-17)



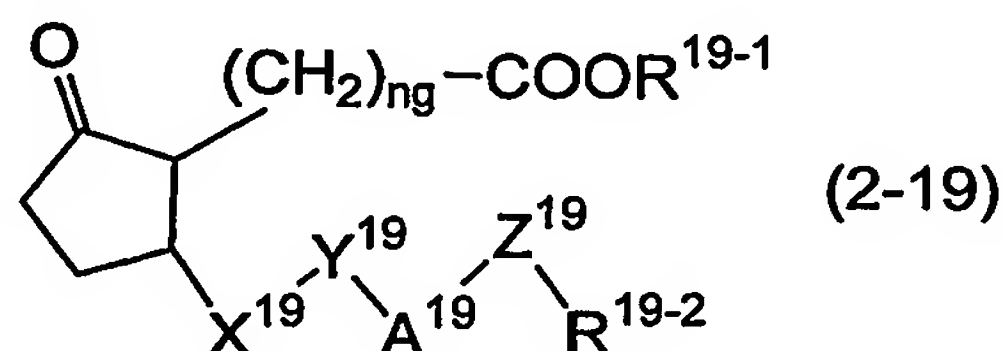
[式中、R¹⁷⁻¹ およびR¹⁷⁻² は同一もしくは異なって水素原子、C 1～6
15 のアルキル基、C 3～8 のシクロアルキル基、C 3～8 のシクロアルキル基で置換されたメチル基、C 7～12 の架橋環式炭化水素の1価基、C 1～6 のアルキルスルホニル基もしくはメトキシカルボニルメチル基を表わすか、またはR¹⁷⁻¹ とR¹⁷⁻² は一緒になって隣接する窒素原子と共に複素環式化合物の1価基を表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

20 さらに、本発明のEP 3 作動活性を有する物質として、US4,692,464 号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式 (2-18)



- [式中、 R^{18-1} は水素原子またはC 1～4 のアルキル基を表わし、
 A^{18} はトランスー $\text{CH}=\text{CH}$ ーを表わし、
 W^{18} は遊離またはテトラヒドロピラニル基によって保護されたヒドロキシメ
 5 チル基を表わし、
 D^{18} は炭素原子 1～5 個を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を表わし、
 E^{18} は $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 結合を表わし、
 R^{18-2} はC 1～2 のアルキル基を表わし、
 R^{18-3} は遊離またはテトラヒドロピラニル基によって保護されたヒドロキシ
 10 シ基を表わす。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。
- 一般式 (2-18) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、
 (1 S, 5 S, 6 R, 7 R) - 5 - [7-ヒドロキシ-6-[3 (S) -ヒ
 ドロキシ-3-メチル-1 (E) -オクテニル] ビシクロ [3. 3. 0] オ
 クト-2-エン-3-イル] ペンタン酸 (この化合物は、TEI-3356 とも称さ
 15 れる。) またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明の EP 3 作動活性を有する物質として、特表昭 51-125255
 号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物とし
 て、一般式 (2-19)



- 20 [式中、 R^{19-1} は水素原子またはC 1～12 の直鎖状または分枝状アルキル
 基を表わし、

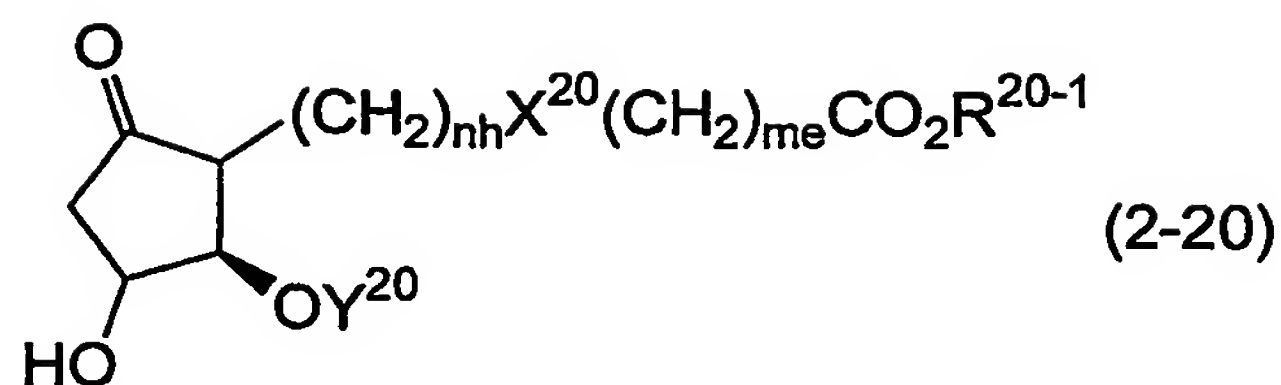
R^{19-2} はアリール基または複素環式基を表わし、これらはハロゲン原子、C 1～4 の直鎖状または分枝状アルキル基、トリハロメチル基、C 2～4 のアルケニル基、フェニル基、C 1～4 のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシ部分がC 1～4 のアルコカルボニル基、
 5 ヒドロキシメチレン基、アルコキシ部分がC 1～4 のアルコキシメチレン基、スルフィノ基、アルキル部分がC 1～4 のアルキルスルホニル基およびスルファモイル、カルバモイル、N-アミノカルバモイル、アミジノ、アミノおよびヒドロキシイミノ基（それぞれの上記窒素含有基は場合によりC 1～4 の1個またはそれ以上のアルキル基により置換されている。）から選択される
 10 る1個またはそれ以上の置換基により置換され、
 n は5～8の整数を表わし、

(1) A^{19} は、C 1～12 の直鎖状または分枝状アルキレン基を表わし、 X^{19} はエチレン基、またはトランスービニレン基を表わし、 Y^{19} はカルボニル基または $-CH(OR^{19-3})-$ 基（基中、 R^{19-3} は水素原子、またはカル
 15 ボキシル性アシル基を表わす。）を表わし、 Z^{19} は直接結合、酸素原子または硫黄原子を表わすか、あるいは

(2) A^{19} および Z^{19} は、共に直接結合を表わし、 X^{19} および Y^{19} はそれぞれ同時にエチレンとカルボニル、トランスービニレンとカルボニル、またはエチレンと $-CH(OR^{19-3})-$ 基（基中、 R^{19-3} は前述の定義を有す
 20 る。）を表わす。］で示される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式(2-19)で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば(+/−)-15 α -ヒドロキシ-9-オキソ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスト-13-トランス-エン酸（この化合物は、M&B28767とも称される。）またはその塩が挙げられる。

25 さらに、本発明のEP3作動活性を有する物質として、特開昭 61-249951号公報に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式(2-20)



[式中、 $n h$ は1または2であり、

me は2～5の整数であって、 X^{20} はシスまたはトランス- $\text{CH}=\text{CH}$ -もしくは- CH_2-CH_2 -であり、あるいは

5 me は1～4の整数であって、 X^{20} は- $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$ -であり、

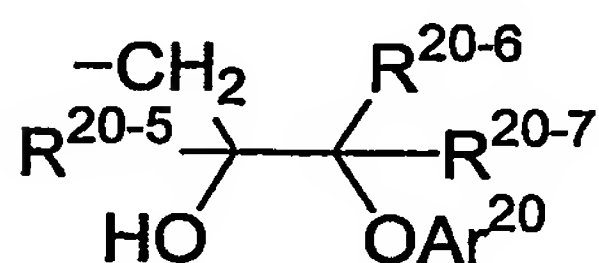
R^{20-1} は(1)フェニル基(C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、C1～4アルカノイル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、ハロゲン原子、- $\text{CO}_2 \text{R}^{20-2}$ 基(基中、 R^{20-2} は水素原子、C1～4アルキル基、またはフェニル基である。)、- NHCOR^{20-2} 基(基

10 中、 R^{20-2} は上記定義通りであるかまたはヒドロキシ基、 $\text{CH}_3 \text{CONH}$ -、またはベンゾイルアミノ基で任意に置換されてフェニル基である。)、- $\text{CONR}^{20-3} \text{R}^{20-4}$ 基(基中、 R^{20-3} 、または R^{20-4} は同一かまたは異なり、それぞれ水素原子、またはC1～4アルキル基である。)、- NHCO
 NH_2 、- $\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CONH}_2) \text{NHCOCH}_3$ 、または式



で任意に置換されたもの)、または(2)2-ナフチル基であり、

Y^{20} は式



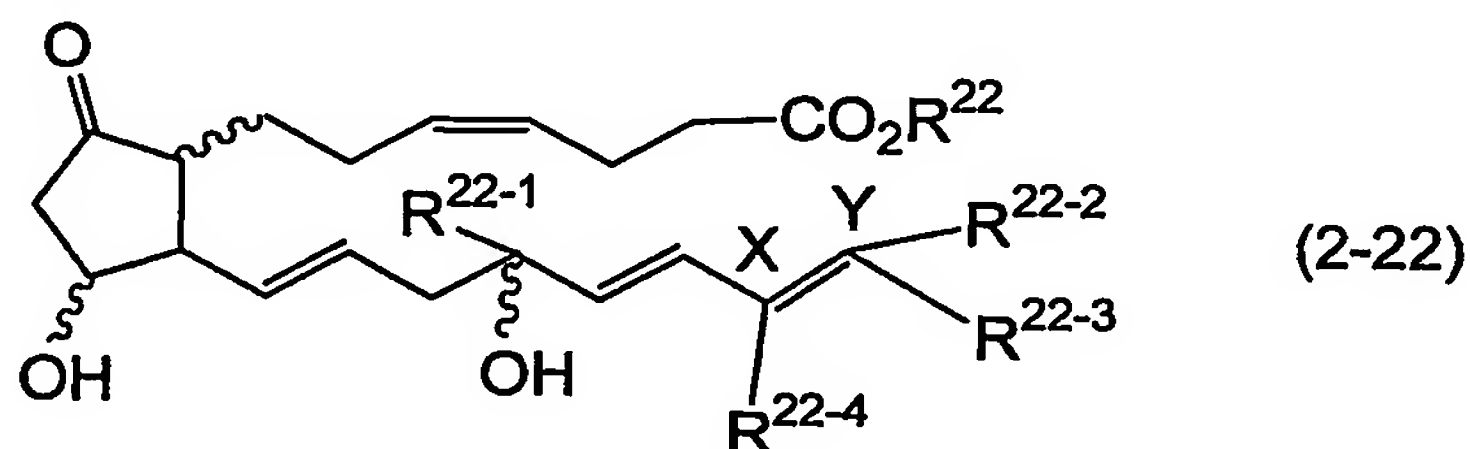
[式中、 R^{20-5} 、 R^{20-6} および R^{20-7} はそれぞれ水素原子またはメチル
 20 基であるが、これらのうち少なくとも1個は水素原子であって、 Ar^{20} はフェニル基(1個、または2個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、C1～4アルキルチオ基、C1～4アルキルスルフィニル基、C1～4アル

キルスルホニル基、ハロゲン原子、またはトリフルオルメチル基で任意に置換されたもの)]] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (2-20) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば (一)
 ー [1 (R) ー [1 α (Z), 2 β (R*), 3 α]] ー 7 ー [3 ーヒドロキシ
 5 シー 2 ー (2 ーヒドロキシー 3 ーフェノキシプロポキシ) ー 5 ーオキソシクロペンチル] ー 4 ーヘプテン酸 4 ー (ベンゾイルアミノ) フェニルエステル (この化合物は、GR63799X と称される。) またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明の EP 3 作動活性を有する物質として、US4,863,961 号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、

10 一般式 (2-22)



[式中、 R^{22} は、水素原子または C 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、
 R^{22-1} は、水素原子、ビニル、または C 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、波線は、R または S 立体化学を表わし、

15 R^{22-2} 、 R^{22-3} 、および R^{22-4} は水素原子、または C 1 ~ 4 のアルキル基であり、または

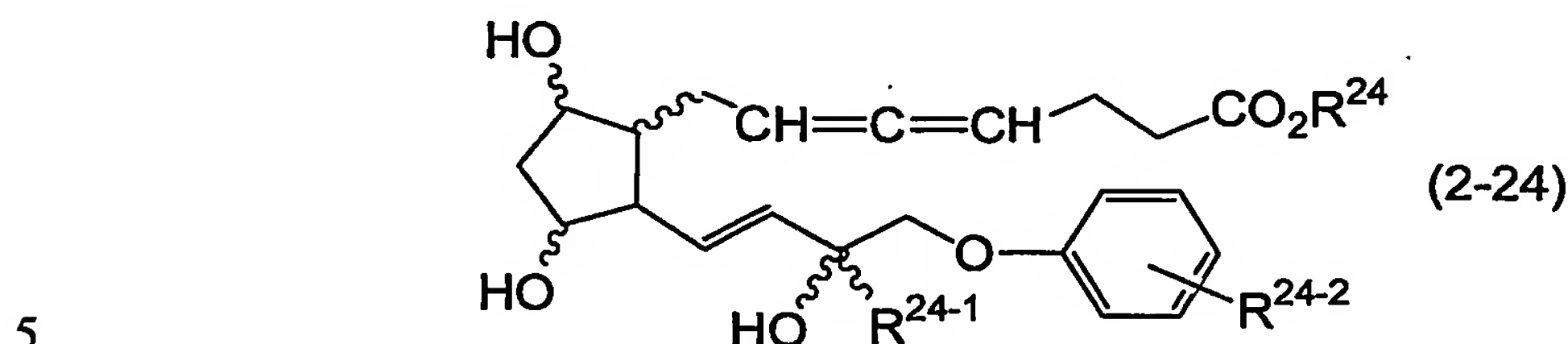
R^{22-2} および R^{22-3} は炭素原子 Y とともに C 4 ~ 6 個のシクロアルケニル基を形成し、または

20 R^{22-2} および R^{22-4} は炭素原子 X および Y とともに C 4 ~ 6 個のシクロアルケニル基を形成する。] で示される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式 (2-22) で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、
 メチルー 7 ー (2 β ー (6 ー (1 ーシクロペンチルーイル) ー 4 R ーヒドロキシー 4 ーメチルー 1 E, 5 E ーヘキサジエニル) ー 3 α ーヒドロキシー 5 ーオキソー 1 R, 1 α ーシクロペンチル) ー 4 Z ーヘプテン酸 (この化合物

は、SC-46275 とも称される。) またはその塩が挙げられる。

さらに、本発明のEP3作動活性を有する物質として、US3,985,791 号明細書に記載の化合物が挙げられ、さらに、そのうちの好ましい化合物として、一般式(2-24)



[式中、 R^{24} は水素原子またはC 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、 R^{24-1} は水素原子、メチル基、またはエチル基を表わし、 R^{24-2} は水素原子、オルト、メタもしくはパラハロゲン(フッ素原子、塩素原子、または臭素原子)、オルト、メタもしくはパラトリフルオロメチル、オルト、メタもしくはパラアルキル、またはオルト、メタもしくはパラアルコキシを表わす。

10

ただし、 R^{24-1} が α -配置の時、同じ炭素原子に結合している水酸基は β -配置をとり、 R^{24-1} が β -配置の時は、同水酸基は α -配置をとる。]で示される化合物またはその塩が挙げられる。

15 一般式(2-24)で示される化合物のうち、より好ましくは、例えば、9-オキソー-11 α ，15 α -ジヒドロキシー-16-フェノキシー-17，18，19，20-テトラノルプロスター-4，5，13-トランス-トリエン酸メチルエステル(この化合物は、エンプロスチル(Enprostil)とも称される。) またはその塩が挙げられる。

20 さらに、本発明中のEP3作動活性を有する物質のより好ましい化合物として、16-フェノキシー- ω -17，18，19，20-テトラノール-PGE2メチルスルフォナミド(この化合物は、サルプロストン(Sulprostone)とも称される。) またはその塩が挙げられる。

[本発明に用いられる化合物の製造方法]

- 一般式 (1-1) に示される本発明の化合物およびその塩は、EP860430 号明細書に記載されている方法により製造することができる。さらに、より好ましい化合物である (5Z, 9β, 11α, 13E) -17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸およびその薬理学的に許容される塩は、特開平 11-193268 号公報に記載の方法により、(5Z, 9β, 11α, 13E) -17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロプロスター-5, 13, 19-トリエン酸およびその塩は、特開 2000-128858 号公報に記載の方法により製造することができる。
- 10 一般式 (1-2) に示される本発明の化合物およびその塩は、WO99/33794 号パンフレットに記載されている方法により製造することができる。
- 一般式 (1-3) に示される本発明の化合物およびその塩は、EP974580 号明細書に記載の方法により製造することができる。
- 一般式 (1-4) に示される本発明の化合物およびその塩は、
15 WO2003/74483 号パンフレットに記載の方法により製造することができる。
- 一般式 (1-5-1) および (1-5-2) に示される本発明の化合物、より好ましい化合物であるトランス-2-(4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-5-オキソシクロペンタンヘプタン酸、およびそれらの塩は、WO95/19964 号パンフレットに記載の方法により製造することができる。
- 20 一般式 (1-6) に示される化合物、より好ましい化合物である 2-[3-(4-tert-ブチルベンジル)-N-(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ-メチル]フェノキシ酢酸、およびそれらの塩は、WO98/28264 号パンフレット、WO99/19300 号パンフレット、および EP0911321 号明細書に記載の方法により製造することができる。
- 25 一般式 (1-7) に示される化合物およびその塩は、WO98/58911 号パンフレットに記載の方法により製造することができる。
- 一般式 (1-8-1)、(1-8-2)、および (1-8-3) に示され

る化合物、およびそれらの塩は、US5,698,598 号明細書に記載の方法により製造することができる。

一般式 (1-9) に示される化合物およびはその塩は、US6,376,533 号明細書に記載の方法により製造することができる。

- 5 一般式 (1-21) に示される化合物、より好ましい化合物である [1R [1 α , 2 β (1E, 4R*), 3 α]]-3-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-4-(1-プロピルシクロブチル)-1-ブテニル]-5-オキソシクロペンタン-ヘプタン酸 メチルエステル、(2R, 3R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシヘプチル)-3-[(E)-(4RS)-
- 10 - (4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)] シクロペンタノン、およびそれらの塩は、US4,132,738 号明細書に記載の方法により製造することができる。

- 一般式 (1-23) に示される化合物、より好ましい化合物である (+/-)-15-デオキシ-16- α , β -ヒドロキシ-16-メチル PGE
- 15 1 メチルエステル、およびそれらの塩は、US3,965,143 号明細書に記載の方法により製造することができる。

- 一般式 (2-10) に示される本発明の化合物、より好ましい化合物である 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジェン酸、およびそれらの塩は、WO98/34916 号パンフレットに記載の方法に
- 20 より製造することができる。

一般式 (2-11) に示される化合物およびその塩は、特開平 7-215929 号公報に記載の方法により製造することができる。

- 一般式 (2-12) に示される本発明の化合物、より好ましい化合物である 2-[5-[2-[N-(ジフェニルメチル)カルバモイル]エチル]ナ
- 25 フタレン-1-イルオキシ]酢酸およびその塩は、特開平 8-239356 号公報に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-13) に示される化合物およびその塩は、WO97/05091 号パ

ンフレットに記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-14) に示される化合物およびその塩は、WO99/25358 号パ
ンフレットに記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-15) に示される化合物およびその塩は、特開平 11-012249
5 号公報に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-16) に示される化合物およびその塩は、特開平 10-168056
号公報に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-17) に示される化合物およびその塩は、特開平 7-233145
号公報に記載の方法により製造することができる。

10 一般式 (2-18) に示される化合物、より好ましい化合物である 5-[(1
S, 5 S, 6 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-6-[(E)-(S)-4-ヒ
ドロキシ-4-メチル-1-オクテニル] ビシクロ [3. 3. 0] オクト
2-エン-3-イル] ペンタン酸、およびそれらの塩は、US4,692,464 号明
細書に記載の方法により製造することができる。

15 一般式 (2-19) に示される化合物、より好ましい化合物である (+/
-) -15 α -ヒドロキシ-9-オキソ-16-フェノキシ-17, 18,
19, 20-テトラノルプロスト-13-トランス-エン酸、およびそれら
の塩は、特表昭 51-125255 号公報に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-20) に示される化合物、より好ましい化合物である [1 R
20 -[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α]]-4-(ベンゾイルアミノ) フェニ
ル-7-[3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポ
キシ)-5-オキソシクロペンチル]-4-ヘプテン酸、およびそれらの塩
は、特開昭 61-249951 号公報に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-22) に示される化合物、より好ましい化合物であるメチル
25 -7-(2 β -(6-(1-シクロペンチル-イル)-4 R-ヒドロキシ-
4-メチル-1 E, 5 E-ヘキサジエニル)-3 α -ヒドロキシ-5-オキ
ソ-1 R, 1 α -シクロペンチル)-4 Z-ヘプテン酸、およびそれらの塩

は、US4,863,961 号明細書に記載の方法により製造することができる。

一般式 (2-24) に示される化合物、より好ましい化合物である 9-オキソ-11 α , 15 α -ジヒドロキシ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスター-4, 5, 13-トランス-トリエン酸メチルエステル、およびそれらの塩は、US3,985,791 号明細書に記載の方法により製造することができる。

[本発明の物質のスクリーニング方法]

本発明は、軟骨生成促進、軟骨細胞増殖促進、軟骨細胞分化促進、軟骨石灰化抑制、または軟骨分解抑制作用さらには軟骨障害治療効果を有する EP-2 および/または EP-3 作動活性を有する物質のスクリーニング方法を提供する。

本発明の EP-2 および/または EP-3 作動活性を有する物質による一連の作用は、作用発現に必須あるいは作用発現と共に制御される遺伝子群と関連している。特に、少なくともインテグリン (integrin) mRNA 発現、ファイブロネクチン (fibronectin) mRNA 発現、サイクリン D1 (cyclin D1) mRNA 発現、myc-associated zinc finger protein (MAZ) mRNA 発現、AP-2 α mRNA 発現もしくは 14-3-3 γ mRNA 発現の亢進、またはオステオポンチン (osteopontin) mRNA 発現の抑制は、EP-2 および/または EP-3 作動活性を有する物質による上記作用と強く相関しており、これらの作用はこれらの mRNA の発現制御を介してあるいはともに発生する。したがって、被験物質による軟骨細胞または細胞株での mRNA 発現誘導または抑制を測定することにより、軟骨生成促進、軟骨細胞増殖促進、軟骨細胞分化促進、軟骨石灰化抑制、または軟骨分解抑制作用さらには軟骨障害治療効果を有する EP-2 および/または EP-3 作動活性物質をスクリーニングすることができる。その測定方法は、レポーター遺伝子アッセイ (例えば、ルシフェラーゼアッセイ、 β -ガラクトシダーゼアッセイ、GFP アッセイ、SEAP アッセイ)、DNA マイクロアレイ法、RT-PCR 法もしくはノ

ーザンブロッティング法またはそれに準じる方法に従って行なうことができる。DNAマイクロアレイ法は、市販されているcDNAチップを使用して行なうことができるが、好ましくは、任意に選択した軟骨組織関連遺伝子のcDNAから作成したものを使用することができる。または、発現誘導されるタンパク質、例えば、細胞内タンパク質、細胞表面タンパク質、または分泌タンパク質の産生量を公知の方法、例えば、免疫学的検出法、クロマトグラフィーを用いる方法などによって測定することによっても行なうことができる。

本発明のEP2および／またはEP3作動活性を有する物質による軟骨細胞増殖促進作用は、EP2および／またはEP3作動活性を有する物質による軟骨細胞またはその細胞株の増殖活性の増強を測定する方法で評価することができる。その測定は、例えば、血球計算盤を用いる方法、セルカウンターもしくはFACSを用いる方法、Hチミジンなどの放射性同位体を用いる方法、ブロモウラシル（以下、BrUと記載する。）取込による方法、LDH（乳酸脱水素酵素）法、ニュートラルレッドもしくはクリスタルバイオレットで染色する方法、またはテトラゾリウム塩（例えば、WST-8、MTT、またはXTT）を用いる方法によって行なうことができる。それぞれの測定法は、公知あるいは販売される測定キットに添付された使用説明に従って実施することができる。

本発明のEP2および／またはEP3作動活性を有する物質による軟骨生成促進作用は、骨端部の関節軟骨組織の組織学的解析によって評価することができる。具体的には、人為的にあるいは軟骨障害により、骨端部関節軟骨の一部を欠損させたあるいは損傷した哺乳類動物モデルにおいて、EP2および／またはEP3作動活性を有する物質を同欠損あるいは損傷部位に局所的に投与することによって、それら物質の作用を評価することができる。このときの評価対象は、再生した軟骨組織の組織学的所見あるいはその面積比である。なお、人為的な軟骨欠損には、軟骨下骨には損傷を与えず、軟骨層

のみを部分的に欠失させることができる装置を使用することができる。

本発明のE P 2および／またはE P 3作動活性を有する物質による軟骨石灰化抑制作用は、軟骨組織の石灰化速度の測定によって評価することができる。具体的には、沈着ミネラルの主成分であるカルシウムをキレートするカルセインを投与して骨標識を行ない、カルセインの投与間隔間での石灰化速度を算出する。

〔本発明の軟骨移植体〕

本明細書において軟骨移植体とは、初代培養軟骨細胞もしくは軟骨細胞株または体外で再生された軟骨を意味する。これらは軟骨障害に起因する種々の疾患として知られる、例えば、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症、骨・軟骨欠損、軟骨損傷、関節円板損傷、半月板損傷、軟骨形成異常症、骨折の修復・治癒不全、再骨折、軟骨骨形成不全、軟骨無形成症、骨変形・変形脊椎症、軟骨發育不全、軟骨異栄養症、関節軟骨石灰化症、急性化膿性関節炎、結核性関節炎、梅毒性関節炎、全身性エリテマトーデス、変形性脊椎症、椎間板ヘルニア、スポーツによる外傷、キーパンチャー病、骨肉腫、骨髄腫、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異栄養症、または骨ベッチェット病に対する安全な軟骨移植体として使用することができる。さらに、E P 2および／またはE P 3作動活性を有する物質を有効成分として含有する軟骨関連疾患治療剤は、軟骨細胞培養剤として軟骨移植体の製造に使用することもできる。これはE P 2および／またはE P 3作動活性を有する物質の軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進作用、軟骨細胞分化促進作用、軟骨石灰化抑制作用、および軟骨分解抑制作用を、体外での軟骨移植体の製造に利用するものである。

本発明の初代培養軟骨細胞または軟骨細胞株は、軟骨細胞移植のみに使用することも可能である。

具体的には、患者から採取した軟骨組織あるいは患者の骨髄等から採取した間葉系幹細胞を培養して、これを上記疾患患部組織に移植することで、軟

骨再生を促すことができる。この時、採取できる軟骨組織あるいは骨髄に含まれる間葉系幹細胞数は限られているため、体外培養で効率良く分化あるいは増殖させるかが課題となる。本発明の物質は、移植可能な軟骨組織あるいは軟骨細胞を調製するため、同組織の再生あるいは同細胞の分化および増殖
5 促進に使用することができる。

本発明で使用する初代培養軟骨細胞または軟骨細胞株は、軟骨細胞に分化しうる細胞であれば、クローナルあるいはポリクローナルな細胞のいずれでも良い。例えば、骨髄由来細胞、関節軟骨由来細胞、皮膚由来細胞、胚細胞、胎児由来細胞などを用いることができ、具体的には、ヒト間葉系幹細胞、
10 脱分化したヒト軟骨細胞、より具体的には、本発明の国際受託番号 FERM BP-10029 で認識される細胞株である。同細胞株は、2003年6月12日付で、日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6 (郵便番号 305-8566)、独立行政法人産業技術研究所特許生物寄託センターに寄託され (受託番号 FERM P-19393)、2004年5月27日付で、国際寄託に移管
15 されたものである (国際受託番号 FERM BP-10029)。

本発明の初代培養軟骨細胞または軟骨細胞株は、軟骨生成促進、軟骨細胞増殖促進、軟骨分解抑制もしくは軟骨細胞分化促進または軟骨障害に起因する種々の疾患に関わる新たな遺伝子の探索などに使用できる。この目的に使用できる初代培養軟骨細胞または軟骨細胞株は、モルモット、ラット、マウス、ニワトリ、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ウマ、サルまたはヒトを含む
20 霊長類の組織から単離および作製することができる。

[医薬品としての適用]

本発明に用いられる化合物は、公知の方法で製造される塩も当然含まれる。薬理学的に許容される塩が好ましいが、本明細書および特許請求の範囲に特
25 記された化合物は、薬理学的に許容し得る程度に低毒性であり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認されている。

ここでいう薬理学的に許容される塩とは、親化合物が酸性化合物である場

合はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩等であり、親化合物が塩基性化合物である場合は有機、無機の酸付加塩等である。

薬理学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。好ましい塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミンやアミノ酸（例えば、テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。好ましい酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、本発明に用いられる化合物またはその塩は溶媒和物であってもよい。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であるものが好ましい。好ましい溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

また、本発明に用いられる化合物は、公知の方法で製造されるプロドラッグであってもよい。

本発明に用いられる化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により本発明に用いられる化合物に変換する化合物をいう。本発明に用いられる化合物のプロドラッグとしては、本発明に用いられる化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、本発明に用いられる化合物の水酸基がアセチル化、

パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；本発明に用いられる化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、本発明に用いられる化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、本発明に用いられる化合物のプロドラッグは溶媒和物および非溶媒和物のいずれであってもよい。

本発明に用いられる化合物またはそのエステルは、 α -、 β -あるいは、 γ -シクロデキストリンあるいは、これらの混合物を用いて、GB1351238号明細書、または同 1419221 号明細書記載の方法を用いることにより、シクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

本発明の治療剤は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、本発明に用いる薬物により異なると同時に、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、経口投与の場合は、通常、成人一人あたり、1回につき、1 μ g から 100 mg の範囲で、1日1回から数回投与される。非経口投与の場合は、成人一人あたり、1回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で、1日1回から数回投与され、その非経口投与形態は、好ましくは、静脈内投与であり、1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

5 本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、吸入剤、経鼻剤等として用いられる。

10 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して
15
20 いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウ
25

ム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニ

ラ等) 等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、分散補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、

シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノール、またはそれらの混液等）に溶解、懸濁、または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さら

に、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選
5 ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリ
10 エチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例
15 えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば US2,868,691 号明細書および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ
20 またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、
25 懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注

射用蒸留水、または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

- 5 これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 10 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 15 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 20 持続性製剤としては、疾患の部位へ直接、本発明記載の化合物を持続的に供給できればよく、その投与形態としては埋め込み製剤が挙げられる。

- 25 本発明の治療剤の持続性フィルム状製剤のフィルム基材で使用する生体内吸収性高分子としては、脂肪酸エステル重合体、またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、

ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリフォスファゼンなど、およびこれらの2成分以上からなるグラフト、ブロック、交互、ランダム共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリα-シアノアクリル酸
5 エステル、ポリβ-ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリγ-ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンなどがあり、これらの2成分以上または上述材料との共重合体など、あるいは1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコー
10 ル酸、または乳酸-グリコール酸共重合体である。

ポリ乳酸あるいは乳酸-グリコール酸共重合体で使用される乳酸としては、L-乳酸またはDL-乳酸が挙げられる。

本発明に使用される前記生体内吸収性高分子重合物の平均分子量は約2,000～約800,000のものが好ましく、約5,000～約200,000がより好ましい。
15 例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000～約100,000のものが好ましく、さらに約6,000～約50,000が好ましい。ポリ乳酸は、それ自体公知の製造方法に従って合成できる。

乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0～約0/100 (W/W) までのもの、より好ましくは
20 約90/10～約30/70 (W/W) のものを目的に応じて用いることができる。使用する乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000～約100,000が好ましく、さらに約10,000～約80,000が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物は、それ自体公知の製造方法に従って合成できる。

フィルム状製剤の製造方法は、特に制限されないが、例えば前記の生体内
25 吸収性高分子と本発明の有効化合物を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固、風乾、または凍結乾燥してフィルム状とする方法、生体内吸収性高分子を有機溶媒に溶解し、本発明で用いる化合物を水あるいは前者有機溶媒と混和しな

い溶媒に溶解した後に乳化混合して凍結乾燥する方法、あるいは生体内吸収性高分子と本発明で用いる化合物を適当な溶剤に溶かした後、増粘剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化する方法により製造することができる。

- 5 本発明の治療剤は、本発明記載の化合物の作用が徐放性を有し、生体内吸収性高分子の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週から3カ月の徐放期間を有するので、軟骨障害に起因する疾患等に用いることができる。これらの中で特に当該患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の治療剤には特に有効である。

本発明の治療剤の投与量は、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、本発明で用いる化合物の有効量であればよい。例えばフィルム状製剤として関節部位に使用する場合、1回当りの投与量として、成人（体重50kg）当たり、有効成分として約0.001mgから500mgを、好ましくは約0.01mgから50mgを1週間ないし3カ月に1回投与すればよい。

本発明の治療剤は、その予防および／または治療効果の補完および／または増強のため、動態・吸収改善、投与量の低減のため、および／または、副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 特には、他の骨疾患治療剤と共に用いることもできる。例えば、組み合される薬剤としては、例えば、抗炎症ステロイド剤（例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（例えば、インドメタシン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、イブプロフェン、アスピリン、ピロキシカム、スリンダク）、ヒアルロン酸製剤（例えば、ヒアルロン酸ナトリウム）、または軟骨細胞の増殖促進因子（例えば、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF- β ）、インスリン様増殖因子（IGF-I）、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）、上皮増殖因子（EGF）とインシュリンの組み合わせ、

成長ホルモン（GH）、または血小板由来増殖因子（PDGF）が挙げられる。ここでいう他の薬物は、それ自体任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

5 また、本発明の治療剤は、軟骨移植体または移植用軟骨細胞と共に投与することができる。この時の投与方法としては、持続性製剤、例えば、持続性フィルム製剤として投与することが好ましい。

本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差
10 による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の薬剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の薬剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているともよい。

本発明の治療剤と他の薬物の使用量は特に限定されず、安全に使用される
15 量ならいかなる量でもよい。また、本発明の薬剤の治療効果を補完および／または増強する他の薬物には、既知および／または新規化合物も含まれる。

さらにここでいう他の薬物は、一般的に使用されるいかなる剤形であってもよい。例えば、固形剤（例えば、錠剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等）、液剤（水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等）等
20 が挙げられる。

[発明の効果]

本発明はEP2および／またはEP3作動活性を有する物質を有効成分として含有する軟骨関連疾患治療剤を提供したものである。EP2および／またはEP3作動活性を有する物質は、軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進
25 作用、軟骨細胞分化促進作用、軟骨石灰化抑制作用および軟骨分解抑制作用から選択される一種以上の作用を有しており、軟骨関連疾患治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

図 1 は、軟骨組織または細胞での各 E P 発現を示す。(a) は、新生マウス脛骨骨端部軟骨での各 E P 発現の *in situ* ハイブリダイゼーション像であり、
5 (b) は、R T - P C R の結果を示し、1 はヒト関節軟骨組織、2 はヒト関節軟骨初代培養細胞、3 は各 E P 発現陽性組織についての結果である。

図 2 は、p 5 3 欠損マウス関節軟骨由来細胞における軟骨関連遺伝子発現を示す。(a) は軟骨関連遺伝子、(b) は各 E P 発現の R T - P C R の結果を示す。

10 図 3 は、MM 2 軟骨細胞株の軟骨基質を伴う細胞塊染色像である。(I) は培養 2 日後、(II) は培養 2 1 日後の細胞像であり、(III) は同細胞の三次元培養での軟骨基質形成ヘマトキシリン-エオジン染色像、(IV) は同アルシアンブルー染色像である。

図 4 は、MM 2 軟骨細胞株における各 E P アゴニストによる細胞内 c A M
15 P 濃度に対する作用を示すグラフである。(a) は各 E P アゴニストの作用を示し、 $P < 0.05$ は、統計的有意差を示す。(b) は E P 2 アゴニストの濃度依存的な作用を示す。

図 5 は、MM 2 軟骨細胞株における E P 2 または E P 3 アゴニストによる
20 遺伝子発現変動の R T - P C R の結果を示す。(a) は発現促進遺伝子群、(b) は発現抑制遺伝子群。

図 6 は、ヒト関節軟骨初代培養細胞における E P 2 または E P 3 アゴニストによる遺伝子発現変動の R T - P C R の結果を示す。(a) は発現促進遺伝子群、(b) は発現抑制遺伝子群。

図 7 は、ヒト関節軟骨初代培養細胞に対する各 E P アゴニストの増殖促進
25 効果を示すグラフである。

図 8 は、ラット大腿骨外顆関節軟骨損傷器官培養系での E P 2 アゴニストの関節軟骨修復能を示すグラフである。

図 9 は、ラット大腿骨外顆関節軟骨損傷に対する E P 2 アゴニストの作用を示す。(a) および (c) は損傷直後、(b) および (d) は損傷 21 日後の像、(a) および (b) はヘマトキシリン-エオジン染色像、(b) および (d) はアルシアンブルー染色像である。

- 5 図 10 は、ラット大腿骨頭関節軟骨器官培養 7 日後の P C N A 染色像である。(a) はコントロール、(b) は E P 2 アゴニスト ($1 \mu\text{M}$) 処置、(c) は E P 3 アゴニスト ($1 \mu\text{M}$) 処置像である。

図 11 は、ラット大腿骨軟骨損傷モデルを用いた軟骨再生能に対する E P アゴニストの評価方法を示す。

10

発明を実施するための最良の形態

- 以下、実施例および製剤例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例では、本発明化合物評価の測定精度および測定感度の向上を図るため、種々の改良を加えた方法で測定
15 を行なった。

実施例 1 :

- 4 週齢 p 53 欠損マウス (Tukada, T, オンコジーン (Oncogene), 1992 年, 第 8 巻, p.3313-3322) から採取した大腿骨および脛骨の軟骨組織を細かく刻み、0.1% コラゲナーゼで処理した後、DMEM/Ham's F12 (1 : 1) 培地 (10% ウシ胎児血清 (FBS)、抗生物質含 (以下、DMEM/Ham's F12 培地と略記する。)) にて培養 (培養条件; 5% CO₂、37℃、加湿下、以下、同様の条件で行なった。) した。80~90% コンフルエント状態の同細胞群から希釈継代培養を行ない、国際受託番号 FERM
20 BP-10029 で認識される軟骨細胞株 MMA 2 を単離した。同軟骨細胞株は、RT-PCR 法による発現解析により II 型コラーゲン、アグリカン等の関節軟骨関連遺伝子を発現していた (図 2 (a))。また、長期間培養しても石
25

灰化結節を形成せず、三次元培養では、軟骨基質を伴う細胞塊を形成するなど、関節軟骨細胞としての形質を有した細胞であった（図 3（III）、（IV））。また、EP2 および EP3、特に EP3 のアイソフォームに関しては γ フォームを発現していることが確認された（図 2（b））。

- 5 ヒト初代培養軟骨細胞は、大腿骨骨肉腫のため、膝上切断を行なった 3 名の患者の膝関節軟骨から単離した。さらに、他のヒト初代培養軟骨細胞については、人工股関節再置を行なったリウマチ関節炎患者より取得した。これら細胞についても上記方法により、単離作業を行なった。

10 実施例 2 :

- 各軟骨細胞を 3×10^5 個 / 100 mm 培養ディッシュの細胞密度で培養（ $5 \mu\text{M}$ インドメタシン含）した。選択的 EP1 アゴニストとして（17S）-2, 5-エタノ-6-オキソ-17, 20-ジメチル-PGE₁、選択的 EP2 アゴニストとして（5Z, 9β, 11α, 13E）-17, 17-プロ
- 15 パノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロプロスター-5, 13, 19-トリエン酸、選択的 EP3 アゴニストとして 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン酸および選択的 EP4 アゴニストとして 11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-（3-メトキシメチルフェニル）-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチ
- 20 アプロスト-13E-エン酸（小野薬品工業より入手）をそれぞれ添加し、72 時間後の各作用を評価した。

実施例 3 :

- 各軟骨細胞を $50 \text{ mg} / \text{ml}$ アスコルビン酸含有 DMEM / Ham's F1
- 25 2 培地にて単層培養を開始した。培養開始後最初の 6 日間は培地交換を行わず、その後は一日おきに交換し、21 日目に回収した培養細胞ペレットを 20%ホルムアルデヒドで固定し、パラフィン包埋した。この $6 \mu\text{m}$ 厚切片

をヘマトキシリン－エオジン（0.1N）塩酸溶液あるいは 0.1%アルシアンブルー（0.1N）塩酸溶液にて染色し、光学顕微にて撮影した。

実施例 4 :

- 5 新生マウス脛骨を切開し、OCT (optimum cutting temperature) compound（サクラ精機製）に包埋して、4 μ m厚で低温切片を作製した。その切片を4%パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液で固定し、風乾後、20 μ g/ml proteinase K (Dako Cytomation 製) で消化した。作製したスライドを、1 μ g/ml 5'-FITC標識オリゴヌクレオチド含有ハイブリダイゼーション緩衝液 (Dako Cytomation 製) に浸漬し、6時間、37℃下で湿室にてインキュベートした。以下に使用した標識オリゴヌクレオチドプローブの配列を示す。

EP1 アンチセンス ;

- 5' -ACAGTACCCTGGCACCTGGTGTTTTATTAGC
15 CTTGG-3' (配列番号1)

EP2 アンチセンス ;

- 5' -AAAGATTGTGAAAGGCAAGGAGCATATGGCG
AAGGT-3' (配列番号2)

EP3 アンチセンス ;

- 20 5' -CAGCAGATAAACCCAGGGATCCAAGATCTGG
TTCAG-3' (配列番号3)

EP4 アンチセンス ;

- 5' -GGAGGAGTCTGAGGTCTCGGAAATTCGCAAA
GTTCT-3' (配列番号4)

- 25 ハイブリダイゼーション後、Stringent Wash Solution (Dako Cytomation 製) にて洗浄し、続いて、ウサギ抗FITC/HRP抗体 (Dako Cytomation 製) に対して1時間反応させた。さらに、Streptoavidin/HRP (Dako

Cytomation 製) に反応させた後、基質である DAB chromogen solution (Dako Cytomation 製) を使用して、シグナルを検出した。

その結果、新生マウス脛骨の関節軟骨を含む骨端軟骨で E P 2 および E P 3 が発現していることが判明した (図 1 (a))。

5

実施例 5 :

各軟骨細胞を 3×10^5 個 / 100 mm 培養ディッシュの細胞密度で培養を開始し、2 日後および 21 日後に、それぞれのトータル RNA を Trizol Reagent (Life Technologies 製) を使用し、添付の使用説明に従い調製した。

10 RT 反応は、調製したトータル RNA 1 μ g を使用し、RT-PCR kit (Life Technologies 製) に添付の使用説明に従い行なった。PCR 反応は、RT 反応液 1 μ l を含む 25 μ l 反応液 (20 pmol センスプライマー、20 pmol アンチセンスプライマー、25 mM MgCl₂、0.2 mM dNTP、1 unit rTaq polymerase (東洋紡製)) 中に行なった。PCR 反応 (反応は、
15 開始反応を 94°C 下で 5 分間行ない、以下の反応を 35 回 (変性反応を 94°C 下で 1 分間、アニーリング反応を 72°C 下で 1 分間および伸長反応を 72°C 下で 7 分間) 行なう。) は、Gene Amp 9700 (PE Applied Biosystem 製) を使用して行なった。以上の RT-PCR に使用したプライマーの配列を以下に示す。

20 EP 1 プライマー ;

5' -ACCTGGTGTTTATTAGCCTT-3' (配列番号 5)

5' -GGCCGCTGCAGGGAGTTAGAG-3' (配列番号 6)

EP 2 プライマー ;

5' -CGTGTACCTATTTTCGCTTTC-3' (配列番号 7)

25 5' -GAGGTCCCACTTTTCCTTTA-3' (配列番号 8)

EP 4 プライマー ;

5' -CATCGACTGGACCACCAACGT-3' (配列番号 9)

5' -TCTCCTTTAACTCCCGGGCGA-3' (配列番号10)

EP3 α およびEP3 β プライマー;

5' -CCTGGGGTTTATCTGCTGCTAAG-3' (配列番号11)

5 5' -CTCGGTGTGTTTAATGGCAAGG-3' (配列番号12)

EP3 γ プライマー;

5' -CCTGGGGTTTATCTGCTGCTAAG-3' (配列番号13)

10 5' -CTCTGGCAAAGACTCAAAATGC-3' (配列番号14)

β -アクチンプライマー;

5' -AAGAGAGGTATCCTGACCCCT-3' (配列番号15)

5' -TACATGGCTGGGGTGTTGAA-3' (配列番号16)

15 続いて、PCR産物をアガロースゲル電気泳動で分離後、エチジウムブロマイド染色によって検出した。

その結果、ヒト軟骨組織および初代培養軟骨細胞では、EP2およびEP3の発現が確認された(図1(b))。

20 実施例6:

各軟骨細胞を 1×10^4 個/24ウェル培養ディッシュの細胞密度で培養を開始し、2時間後に、実施例2に示したそれぞれの選択的EPアゴニストを添加して、さらに12時間培養した。細胞内cAMP濃度は、細胞溶解液(0.1mM Tris/HCl緩衝液、pH7.2)で溶解した同細胞溶解上清を
25 試料として、cAMPアッセイキット(Cayman Chemical Company製)を使用し、同キット添付説明書に従い測定した。

MMA2軟骨細胞株に実施例2記載の各EPアゴニストを添加し、細胞内

c AMP 濃度を測定した結果、E P 2 アゴニストにより濃度依存的に細胞内 c AMP が増加することが判明した（図 4（a）、（b））。

実施例 7：

- 5 軟骨細胞の遺伝子発現プロファイルをカスタムメイド c DNA マイクロアレイシステムで解析した。同システムは 7 8 種の骨および軟骨関連マウス遺伝子および 9 0 0 種類のマウス遺伝子（InteliGene Mouse CHIP ver.1）（タカラバイオ製）をガラススライドにスポットして作製した。

- 10 実施例 2 に示したそれぞれの選択的 E P アゴニスト（1 μ M）存在下あるいは非存在下の DMEM/F 1 2 培地（5 μ M インドメタシン含有）中で軟骨細胞を 7 2 時間培養し、それぞれのトータル RNA を抽出した。それらトータル RNA 2 0 μ g を鋳型として、4 0 0 U M-MLV 逆転写酵素および Cy 3 あるいは Cy 5 - d U T P（Amersham Biosciences 製）を用いて、蛍光 c DNA プローブを合成した。

- 15 反応緩衝液（6 \times S S C / 0.2% S D S、5 \times Denhardt's 溶液、0.1 m g / m l 変性サケ精子 DNA）に溶解した各 c DNA プローブをガラススライド上のスポットに対して、6 5 $^{\circ}$ C 下で一晩ハイブリダイズさせた。同スライドを 5 5 $^{\circ}$ C 下で 5 分間、2 回、さらに、6 5 $^{\circ}$ C 下で 5 分間、1 回、洗浄液（2 \times S S C / 0.2% S D S）で洗浄し、最後に、室温下で 1 分間、0.05 \times S S C 溶液で洗浄した。ハイブリダイゼーションシグナルは、Affymetrix 418 Array Scanner（Affymetrix 製）で視覚化し、ImaGene software（BioDiscovery 製）にて解析した。変動が確認された発現遺伝子については、R T - P C R 法により再確認を行なった。

- 25 解析の結果、E P 2 アゴニストまたは E P 3 アゴニストの添加により軟骨細胞株で発現が亢進される遺伝子としてファイブロネクチン、インテグリン、サイクリン D 1、MA Z、A P 2 α および 1 4 - 3 - 3 γ が確認された（図 5（a））。一方、発現が低下する遺伝子としてオステオポンチンおよび M

G Pが確認された（図5（b））。また、ヒト関節軟骨初代培養細胞においても同様の結果が得られた（図6（a）、（b））。

実施例8：

- 5 細胞増殖活性は、BrU labeling、detection kit（Boehringer Mannheim GmbH 製）を使用したB r d U取込アッセイで測定した。

各軟骨細胞を 2×10^3 個／96 ウェル培養ディッシュの細胞密度で培養を開始し、細胞付着後、実施例2記載の選択的E Pアゴニスト（ $1 \mu\text{M}$ ）を添加して、 37°C 下で一晩培養した。さらに、B r d U（最終濃度 $110 \mu\text{M}$ ）
10 M）とともに8時間培養し、同キットの添付説明書の方法により、標識された核を検出した。

解析に結果、ヒト初代培養軟骨細胞に対して、実施例2記載の特異的E P 2アゴニストが、DNA合成促進効果を有することが判明した（図7；図中○は正常軟骨、□はRA関節軟骨由来細胞を示す。）。

15

実施例9：

軟骨欠損モデルは、5週齢ラットから採取した大腿骨外顆関節軟骨に対し、軟骨下骨に損傷を与えないように、関節層のみを切除することによって作製した。同大腿骨をDMEM/Ham'sF12培地（ $5 \mu\text{M}$ インドメタシン含有）に浸漬して、実施例2記載の選択的E Pアゴニスト（ $10 \mu\text{M}$ または $1 \mu\text{M}$ ）存在下（処置群）あるいは非存在下（対象群）で21日間培養した。新生された軟骨組織面積をImage-Pro Plus software(Planetron 製)によって測定し、無処置の側面関節面との面積比として算出した。

対象群では、全く組織再生像は認められなかったのに対し（図9（a））、
25 処置群では残存する既存の軟骨（右側）と同程度の染色性をもつ組織の再生像が認められ、その再生組織の比率は経日的に増加し、かつ、濃度依存的であった（図8；図中、白抜きグラフは無処置領域、灰色グラフはE P 2アゴ

ニスト ($1 \mu\text{M}$) 処置群、黒色グラフはEP2アゴニスト ($10 \mu\text{M}$) 処置群の結果を示す。) 。

実施例 10 :

- 5 ホルマリン固定切片は、実施例 8 記載の組織培養開始から 0 日目、7 日目、14 日目および 21 日目に調製した。各切片は、EDTA ($10\% \text{W/V}$) にて 7 日間脱石灰し、 $4 \mu\text{m}$ 厚切片にスライスした。ヘマトキシリン-エオジンおよびアルシアンブルー染色は前記方法によって行なった。

- PCNA 免疫組織染色は、作製したスライドを 3% 過酸化水素で処理した
10 後、ブロッキング溶液 (Dako Cytomation 製) でブロッキング処置を行なった。続いて、抗 PCNA 抗体 (最終濃度 ; $5 \mu\text{g/ml}$) とともに 4°C 下一晩インキュベートし、さらに、二次抗体として、ウサギ ENVISION Polymer Reagent (Dako Cytomation 製) を添加して、室温下で 1 時間反応させた。洗淨後、3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (Dako Cytomation 製)
15 を基質とする反応を検出した。同切片はヘマトキシリン、無水アルコールにて対比染色した。

解析の結果、実施例 2 記載の選択的 EP2 アゴニストまたは EP3 アゴニスト処置群においては、明らかに染色性が増加しており、特に同 EP2 アゴニスト処置群における効果が顕著であった (図 10 (b)) 。

20

実施例 11 :

- 麻酔下で、6 週令ラットの膝関節を切開し、大腿骨関節軟骨の膝蓋関節面に深さ $300 \mu\text{m}$ の軟骨欠損を作成する。同欠損部分に、EP2 アゴニストまたは EP3 アゴニストを含浸させた高分子ビーズを留置させ、関節を閉鎖
25 する (図 11) 。その後、1、2、4 および 8 週後に、同関節を組織学的に評価する。同評価では、サフラニン O 陽性領域の定量、II 型コラーゲン、アグレカン等の軟骨基質の定量、PCNA 染色および TUNNEL 染色によつ

て、EP2アゴニストまたはEP3アゴニストによる軟骨再生能に対する効果を評価することができる。

製剤例1：

- 5 以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

	・ (5Z, 9β, 11α, 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸 5 g
10	・ カルボキシメチルセルロース カルシウム 20 g
	・ ステアリン酸マグネシウム 10 g
	・ 微結晶セルロース 920 g

製剤例2：

- 15 以下の各成分を常法により混合したのち、除塵フィルターでろ過し、1mlずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル1万本を得た。

	・ (5Z, 9β, 11α, 13E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン酸 2 g
20	・ マンニット 500 g
	・ 蒸留水 10 L

製剤例3：

- 25 以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエ

ン酸	．．．．．	5 g
・カルボキシメチルセルロース カルシウム	．．．．．	20 g
・ステアリン酸マグネシウム	．．．．．	10 g
・微結晶セルロース	．．．．．	920 g

5

製剤例 4 :

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2mg の活性成分を含有するバイアル 1 万本を得た。

10	・11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジェン酸	．．．．．	2 g
	・マンニット	．．．．．	500 g
	・蒸留水	．．．．．	10 L

15 産業上の利用可能性

本発明の治療剤は、優れた軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖作用、軟骨細胞分化誘導促進作用、軟骨石灰化抑制、および／または軟骨分解抑制作用を有するので、軟骨障害に起因する各種骨疾患の予防および／または治療、あるいは軟骨移植体製造に用いることができる。

- 20 例えば、当該疾患として知られている慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症、骨・軟骨欠損、軟骨損傷、関節円板損傷、半月板損傷、軟骨形成異常症、骨折の修復・治癒不全、再骨折、軟骨骨形成不全、軟骨無形成症、骨変形・変形脊椎症、軟骨発育不全、軟骨異栄養症、関節軟骨石灰化症、急性化膿性関節炎、結核性関節炎、梅毒性関節炎、全身性エリテマトーデス、
- 25 変形性脊椎症、椎間板ヘルニア、スポーツによる外傷、キーパンチャー病、骨肉腫、骨髄腫、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異栄養症、または骨ペーチェット病の予防および／または治療あるいは疾患に伴う機能障害を

改善することが期待できる。

請求の範囲

1. EP 2 および／または EP 3 作動活性を有する物質を有効成分として含有する軟骨関連疾患治療剤。
- 5 2. 軟骨障害治療剤である請求の範囲 1 に記載の軟骨関連疾患治療剤。
3. 軟骨移植体製造用剤である請求の範囲 1 に記載の軟骨関連疾患治療剤。
- 10 4. 軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進作用、軟骨細胞分化促進作用、軟骨石灰化抑制作用および軟骨分解抑制作用から選択される一以上の作用を有する請求の範囲 2 または 3 に記載の軟骨関連疾患治療剤。
- 15 5. 軟骨細胞培養用剤である請求の範囲 3 に記載の軟骨関連疾患治療剤。
6. インテグリン mRNA 発現促進作用、フィブロネクチン mRNA 発現促進作用、サイクリン D 1 mRNA 発現促進作用およびオステオポンチン mRNA 発現抑制作用から選択される一以上の作用を有する請求の範囲 2 または 3 に記載の軟骨関連疾患治療剤。
- 20 7. 軟骨生成促進作用、軟骨細胞増殖促進作用、軟骨細胞分化促進作用、軟骨石灰化抑制作用、および軟骨分解抑制作用から選択される一以上の作用が、軟骨細胞または軟骨組織でのインテグリン mRNA 発現促進、フィブロネクチン mRNA 発現促進、サイクリン D 1 mRNA 発現促進、およびオステオポンチン mRNA 発現抑制から選択される一以上に基づく作用である
- 25 請求の範囲 4 に記載の軟骨関連疾患治療剤。

8. 軟骨細胞増殖促進作用がサイクリンD 1 mRNA発現促進に基づく作用である請求の範囲7記載の軟骨関連疾患治療剤。
9. 軟骨石灰化抑制作用がオステオポンチンmRNA発現抑制に基づく作用である請求の範囲7記載の軟骨関連疾患治療剤。
10. トランスフォーミング増殖因子 β 、インスリン様増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、上皮増殖因子、成長ホルモン、および血小板由来増殖因子から選択される一以上の物質と請求の範囲1記載のEP2および/またはEP3作動活性を有する物質との組み合わせからなる軟骨関連疾患治療剤。
11. EP2および/またはEP3作動活性を有する物質を投与することを特徴とする軟骨障害治療方法。
12. EP2および/またはEP3作動活性を有する物質を添加することを特徴とする軟骨移植体製造方法。
13. 軟骨障害治療剤製造のため、または軟骨移植体製造用剤製造のためのEP2および/またはEP3作動活性を有する物質の使用。
14. EP2作動活性を有する物質が、EP860430号明細書に記載された化合物、WO99/33794号パンフレットに記載の化合物、EP974580号明細書に記載の化合物、WO2003/74483号パンフレットに記載の化合物、WO95/19964号パンフレットに記載の化合物、WO98/28264号パンフレットに記載の化合物、WO99/19300号パンフレットに記載の化合物、EP0911321号明細書に記載の化合物、US4,132,738号明細書に記載の化合物およびUS3,965,143号明

細書に記載の化合物から選択される一以上の化合物である請求の範囲 1 記載の軟骨関連疾患治療剤。

15. (1) (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11,
5 16-ジヒドロキシ-9-クロロ-20-ノルプロスター-5, 13-ジエン
酸、
(2) (5 Z, 9 β , 11 α , 13 E) - 17, 17-プロパノ-11, 16-
ジヒドロキシ-9-クロロプロスター-5, 13, 19-トリエン酸、
(3) トランス-2- (4- (1-ヒドロキシヘキシル) フェニル) - 5-オキ
10 ソシクロペンタンヘプタン酸、
(4) 2- [3- (4-tert-ブチルベンジル) -N- (ピリジン-3-イルスル
ホニル) アミノ-メチル] フェノキシ] 酢酸、
(5) [1 R [1 α , 2 β (1 E, 4 R*), 3 α]] - 3-ヒドロキシ-2- [4
-ヒドロキシ-4- (1-プロピルシクロブチル) -1-ブテニル] - 5-
15 オキシシクロペンタン-ヘプタン酸 メチルエステル、
(6) (2 R, 3 R, 4 R) - 4-ヒドロキシ-2- (7-ヒドロキシヘプチル)
- 3- [(E) - (4 R S) - (4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテ
ニル)] シクロペンタノン、および
(7) (+/-) - 15-デオキシ-16- α , β -ヒドロキシ-16-メチル
20 PGE 1 メチルエステルから選択される一以上の化合物である請求の範囲 1
4 記載の軟骨関連疾患治療剤。

16. EP 3 作動活性を有する物質が、WO98/34916 号パンフレットに記
載の化合物、特開平 8-239356 号公報に記載の化合物、US4,692,464 号明細
25 書に記載の化合物、特開昭 61-249951 号公報に記載の化合物、US4,863,961
号明細書に記載の化合物および US3,985,791 号明細書に記載の化合物から選
択される一以上の化合物である請求の範囲 1 記載の軟骨関連疾患治療剤。

17. (1) 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13
E-ジエン酸、
- (2) 2-[5-[2-[N-(ジフェニルメチル)カルバモイル]エチル]ナ
5 フタレン-1-イルオキシ]酢酸、
- (3) (1S, 5S, 6R, 7R)-5-[7-ヒドロキシ-6-[3(S)-
ヒドロキシ-3-メチル-1(E)-オクテニル]ビシクロ[3.3.0]
オクト-2-エン-3-イル]ペンタン酸、
- (4) (-)-[1(R)-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α]]-7-[3-
10 ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オ
キシシクロペンチル]-4-ヘプテン酸 4-(ベンゾイルアミノ)フェニ
ルエステル、
- (5) メチル-7-(2 β -(6-(1-シクロペンチル-イル)-4R-ヒド
ロキシ-4-メチル-1E, 5E-ヘキサジエニル)-3 α -ヒドロキシ-
15 5-オキソ-1R, 1 α -シクロペンチル)-4Z-ヘプテン酸、および
- (6) 9-オキソ-11 α , 15 α -ジヒドロキシ-16-フェノキシ-17,
18, 19, 20-テトラノルプロスター-4, 5, 13-トランス-トリエ
ン酸メチルエステルから選択される一以上の化合物である請求の範囲16記
載の軟骨関連疾患治療剤。
- 20
18. EP3作動活性を有する物質が、16-フェノキシ- ω -17, 1
8, 19, 20-テトラノル-PGE₂メチルスルフォナミドまたはその塩で
ある請求の範囲1記載の軟骨関連疾患治療剤。
- 25 19. 請求の範囲1記載の軟骨関連疾患治療剤のスクリーニング方法。

図 1

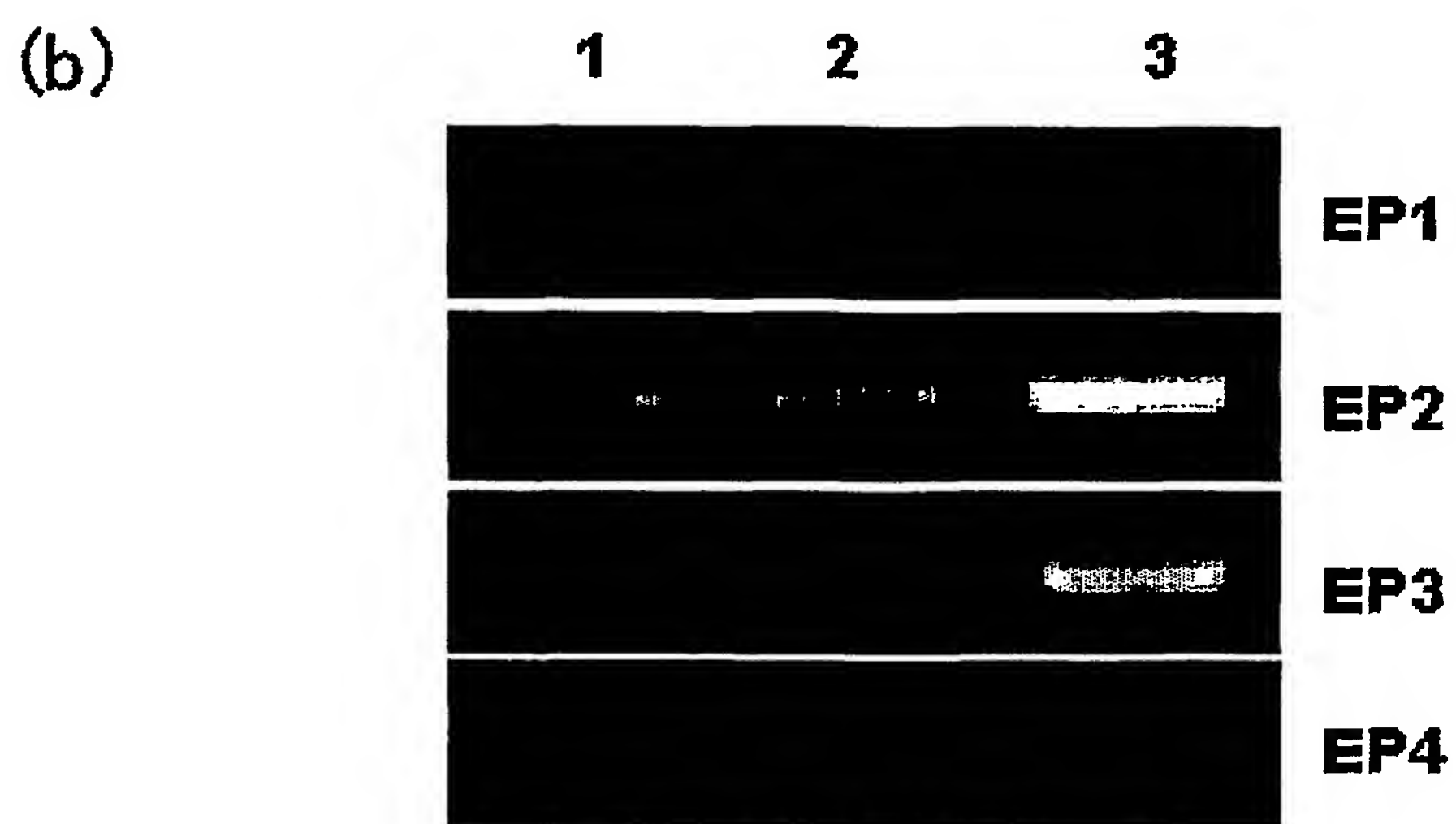
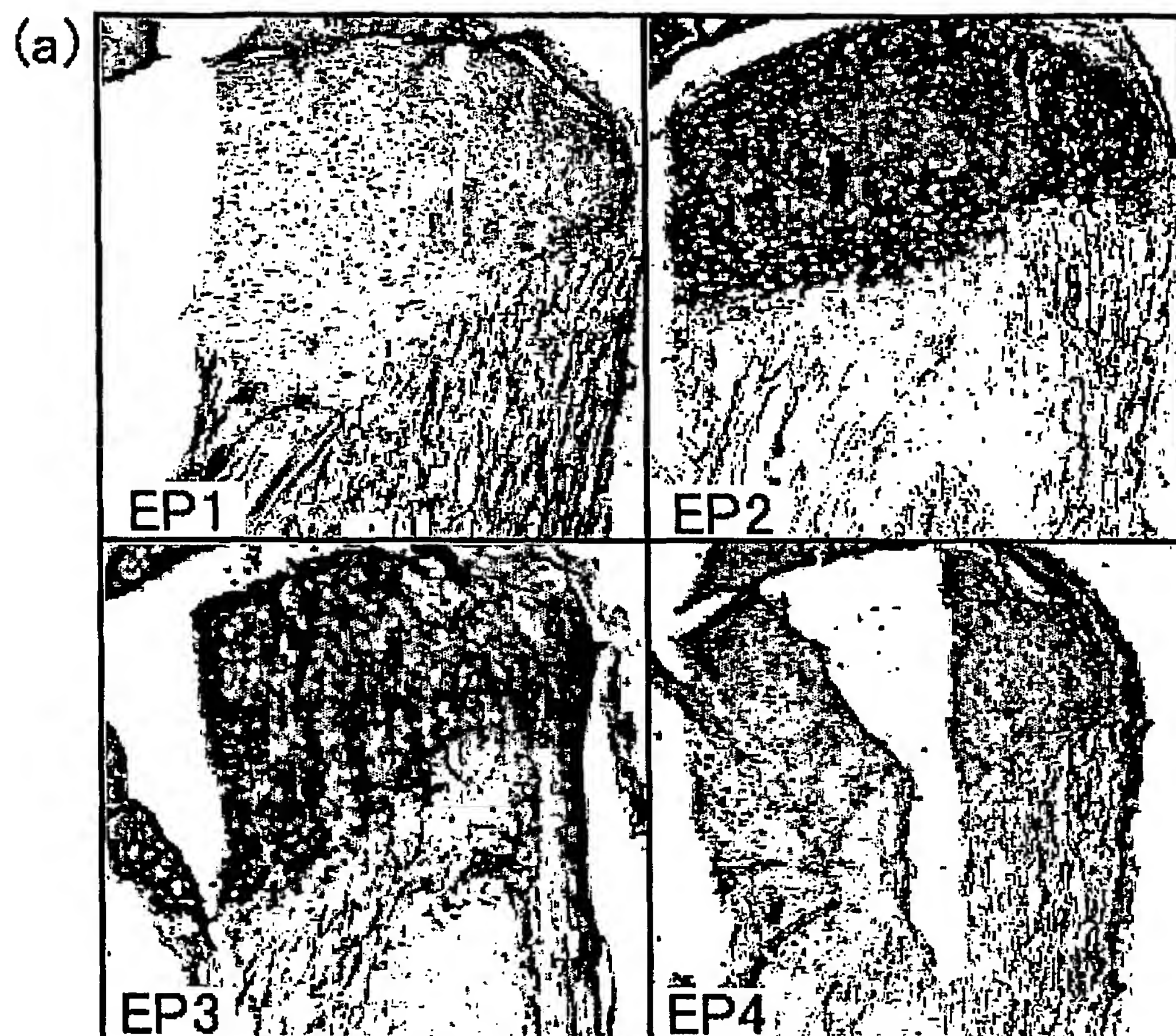


図 2

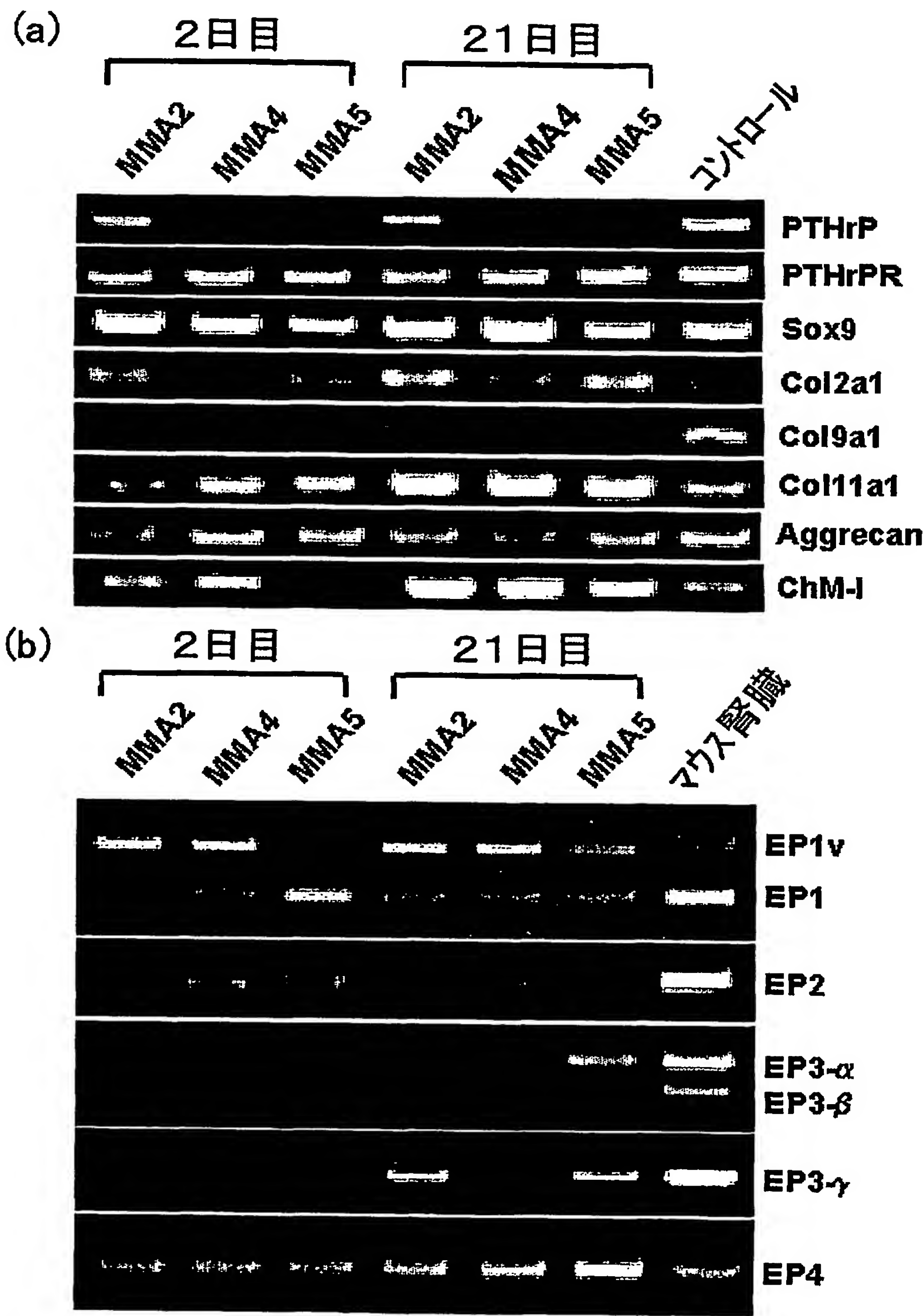


図 3

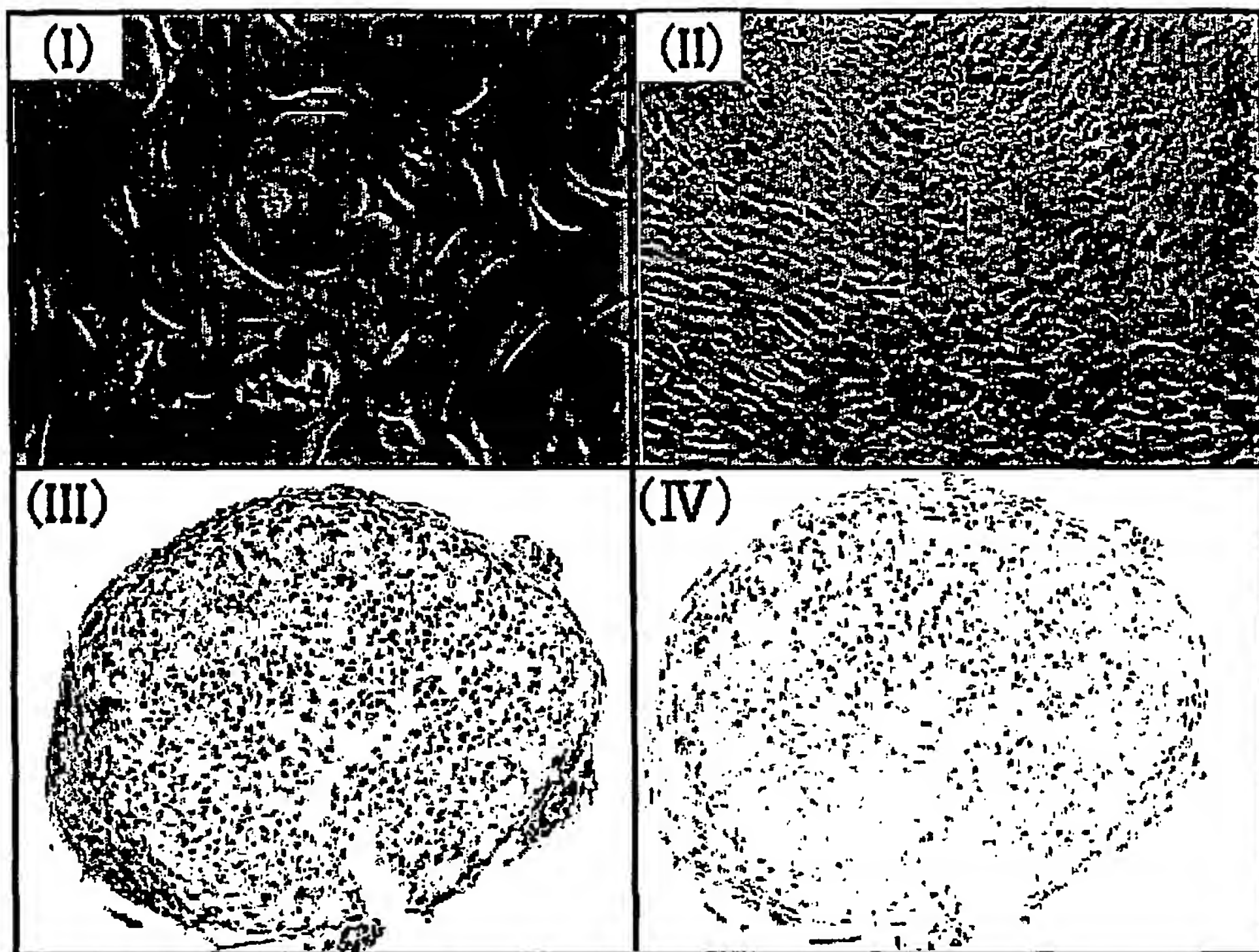


図 4

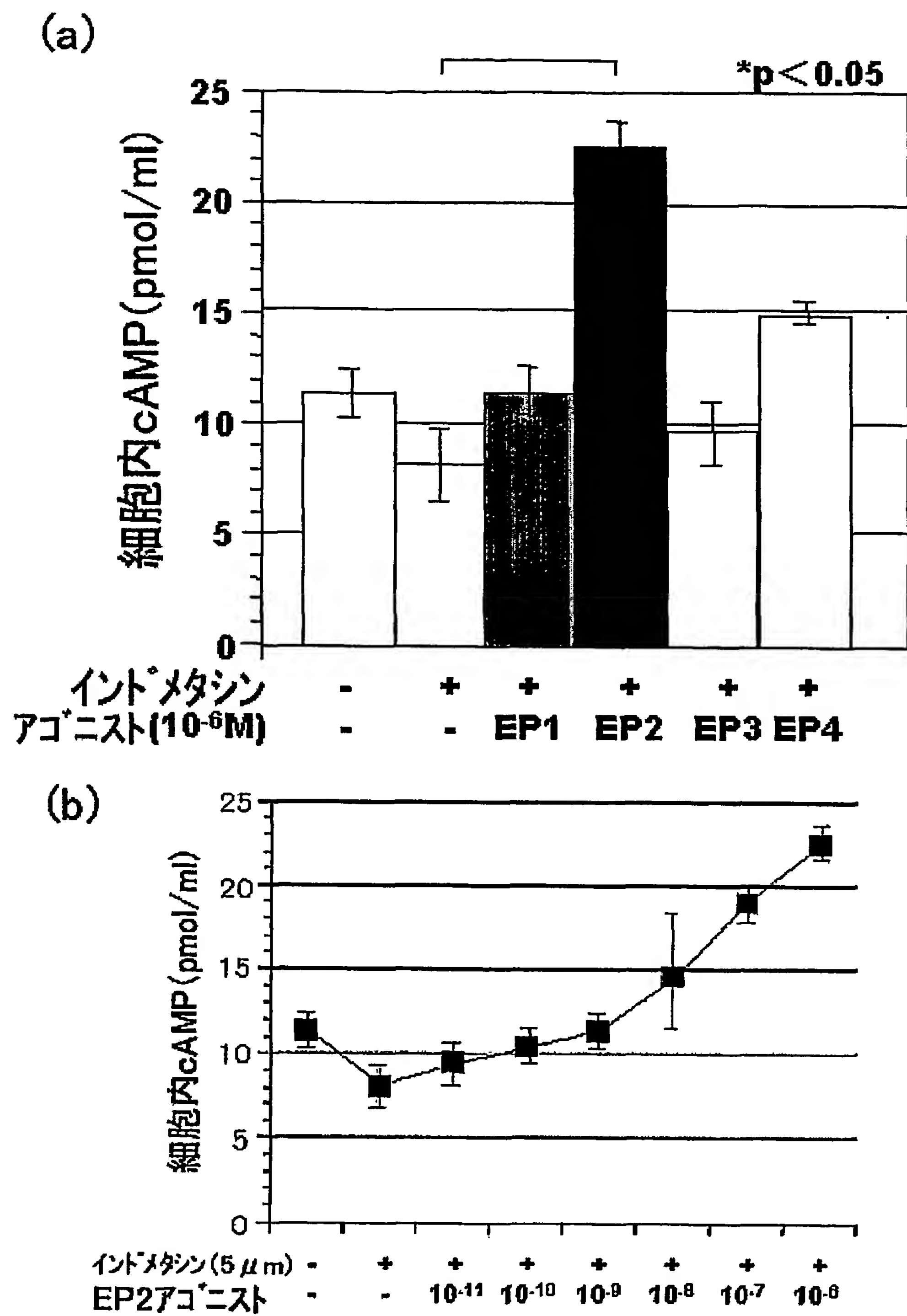


図 5

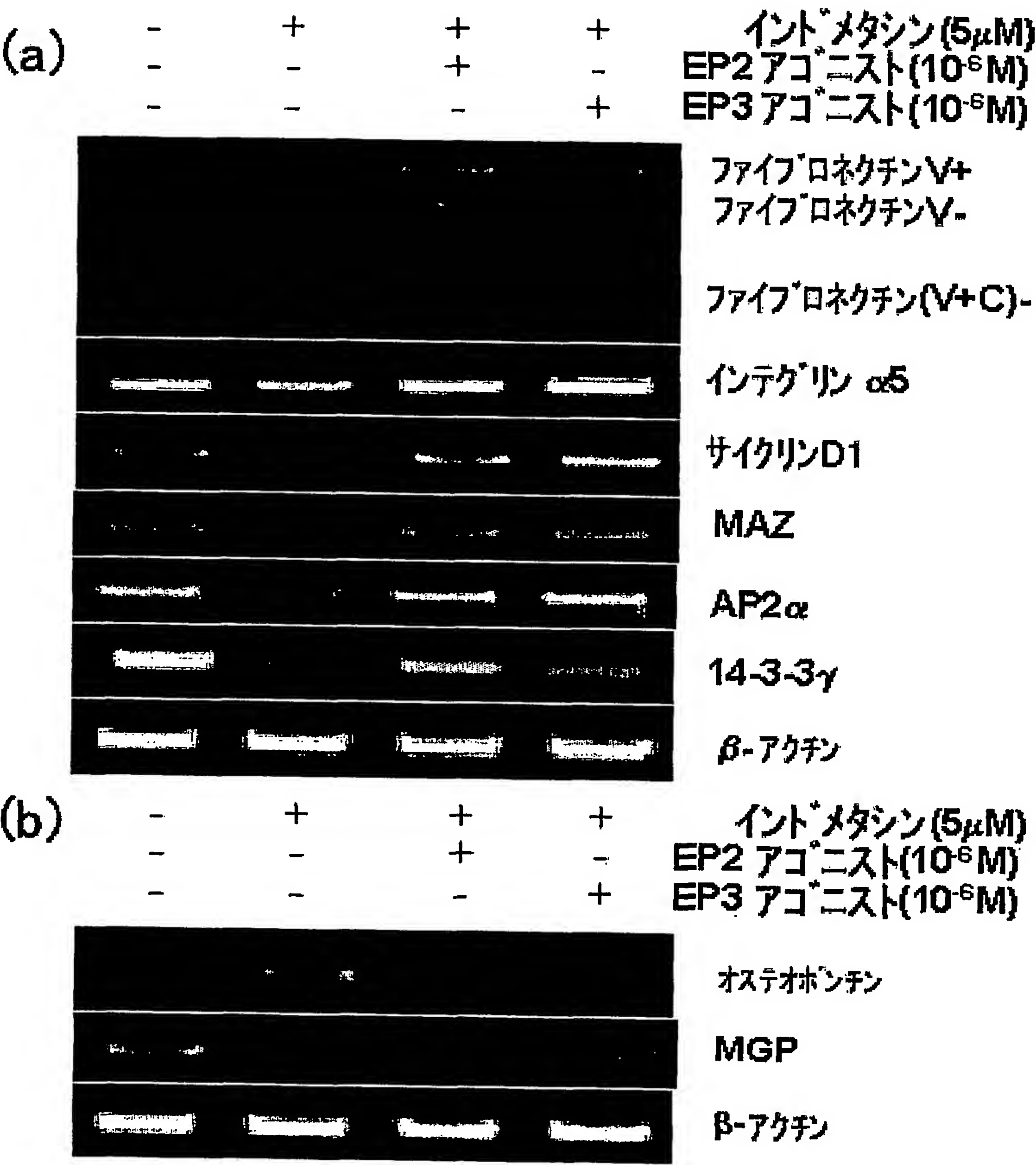
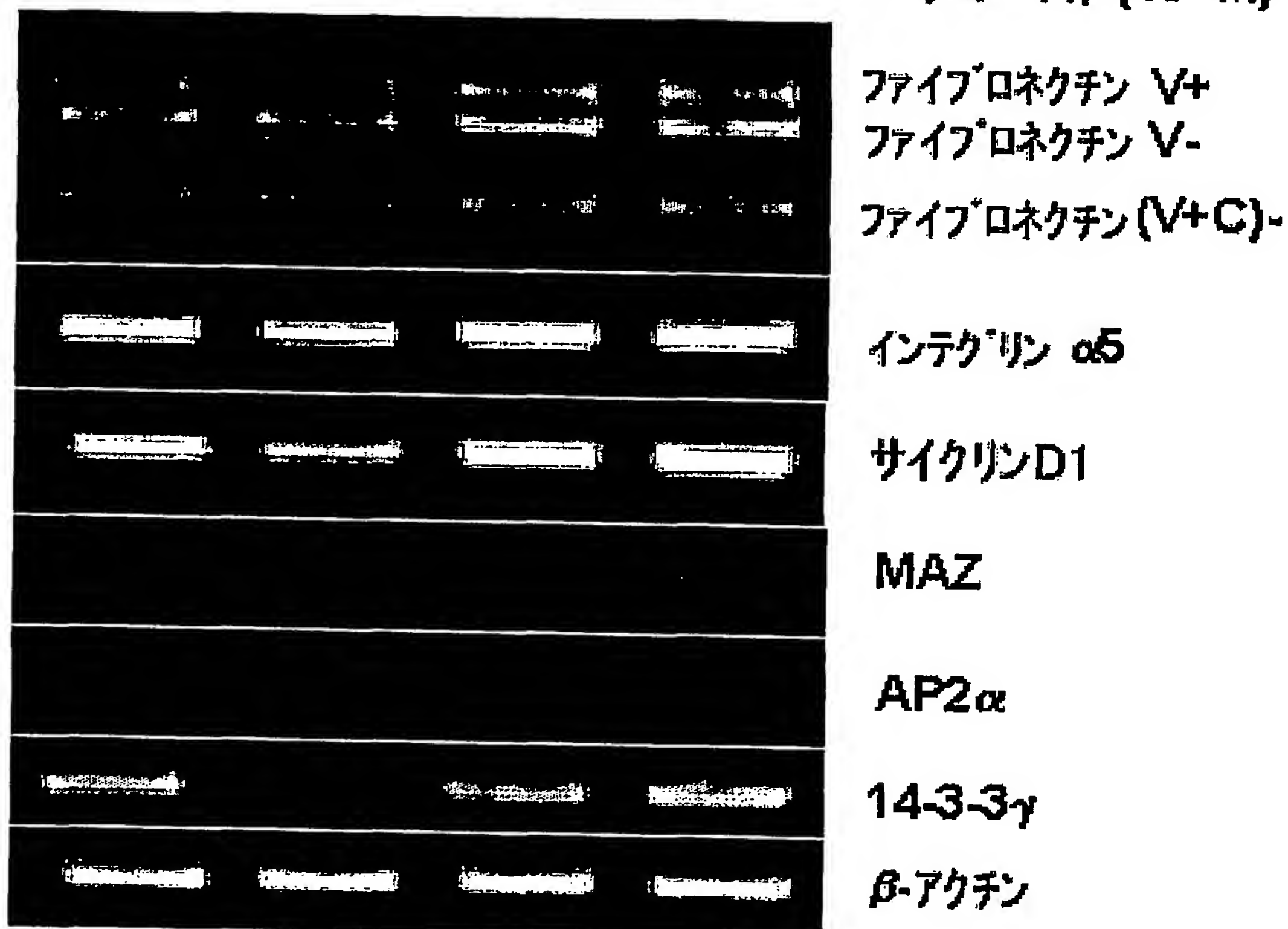


図 6

(a) - + + + インドメタシン (5 μ M)
 - - + - EP2 アゴニスト (10⁻⁶M)
 - - - + EP3 アゴニスト (10⁻⁶M)



(b) - + + + インドメタシン (5 μ M)
 - - + - EP2 アゴニスト (10⁻⁶M)
 - - - + EP3 アゴニスト (10⁻⁶M)

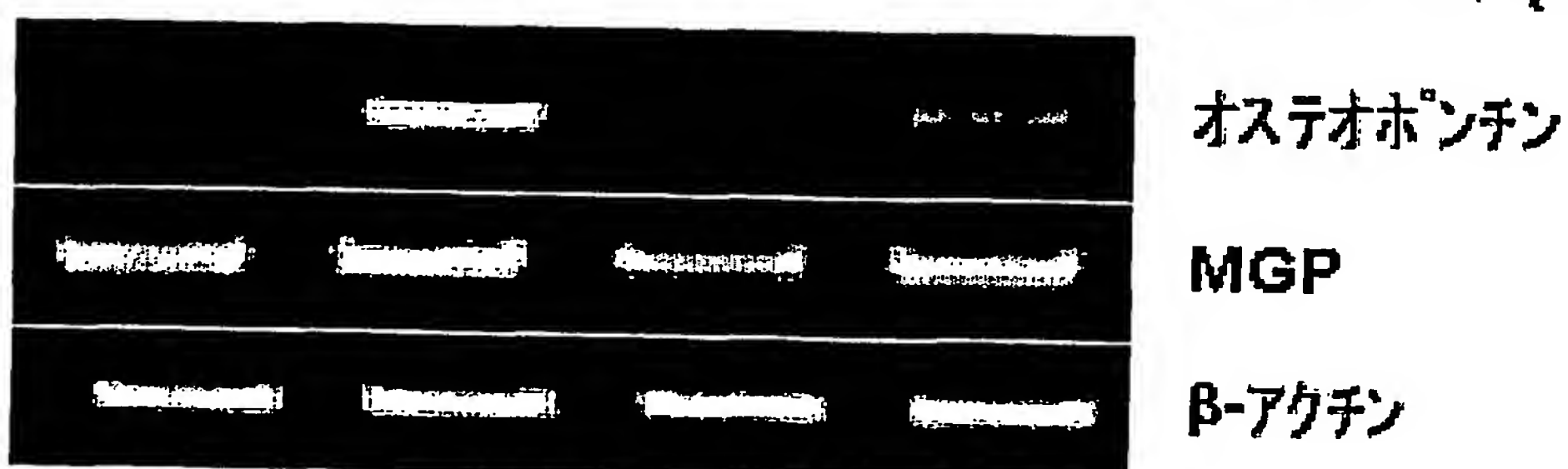


図 7

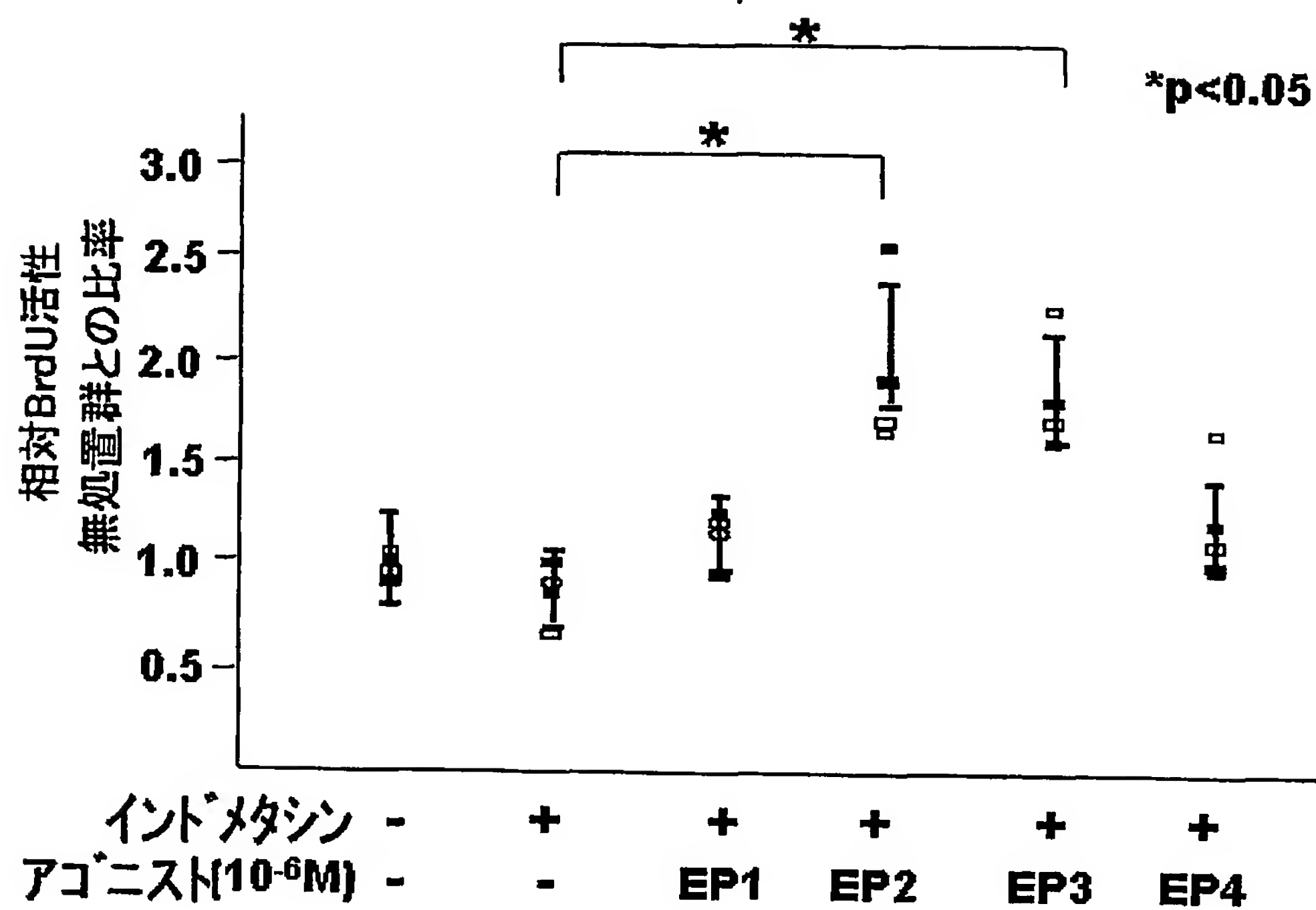


図 8

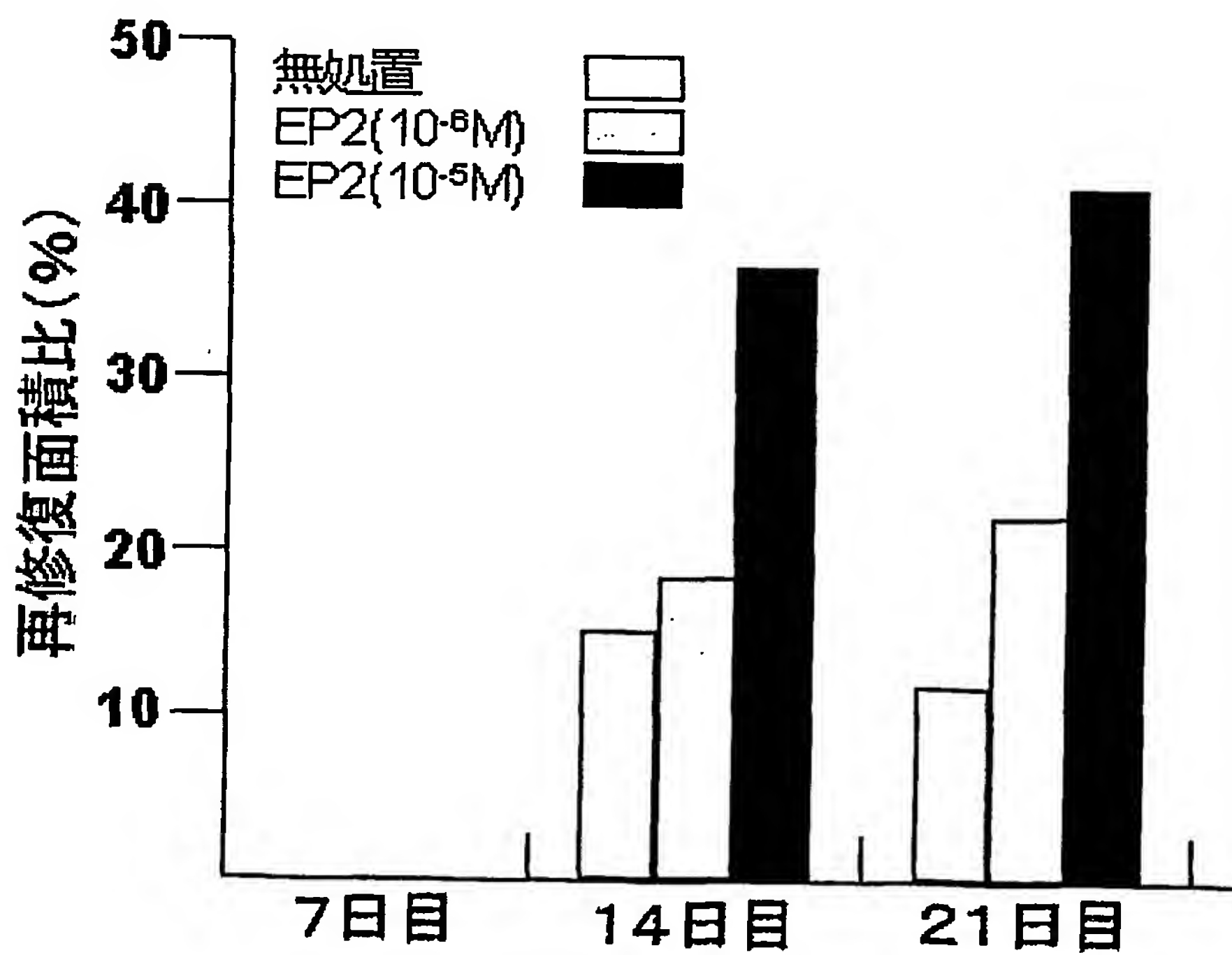


図 9

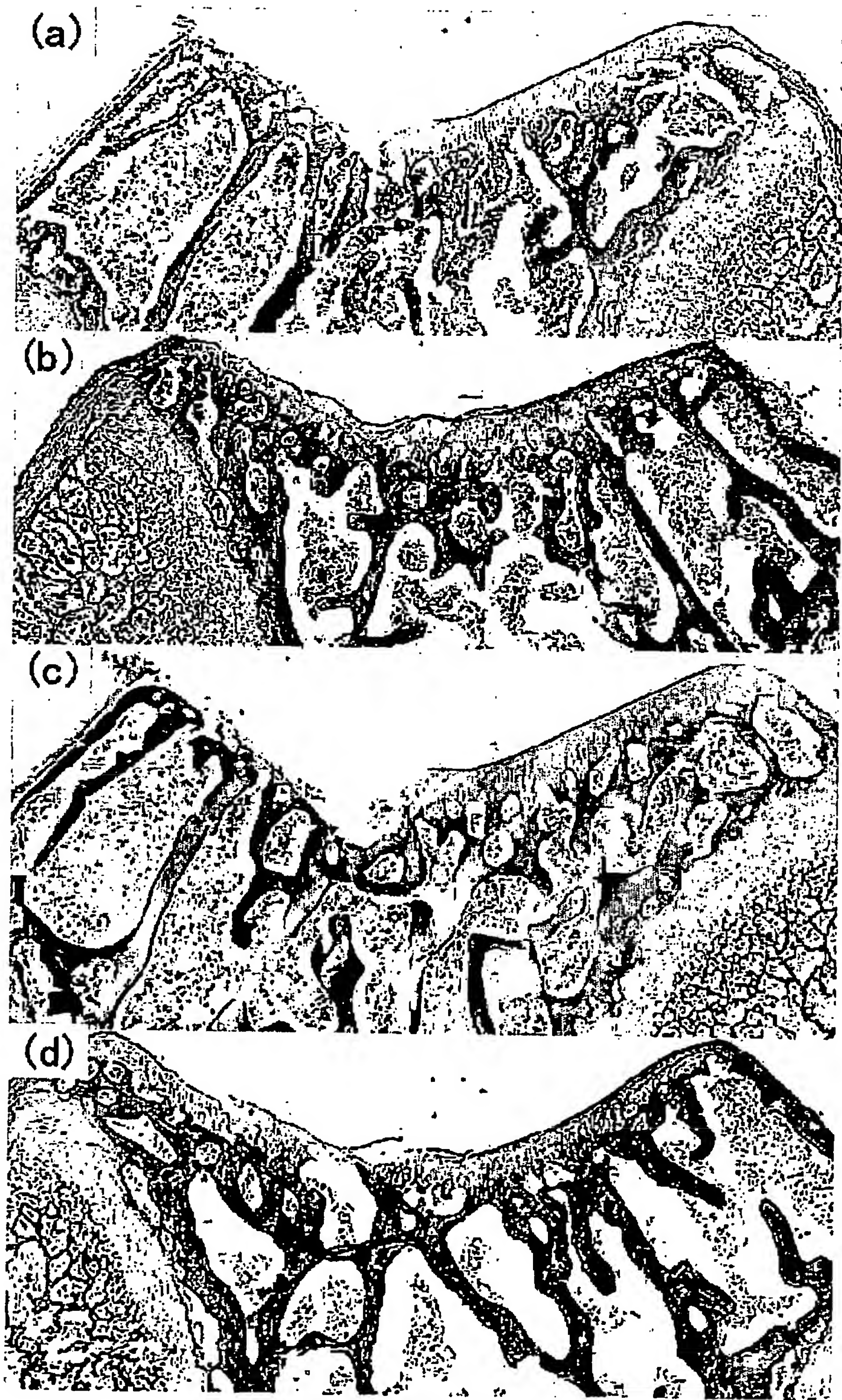


図 10

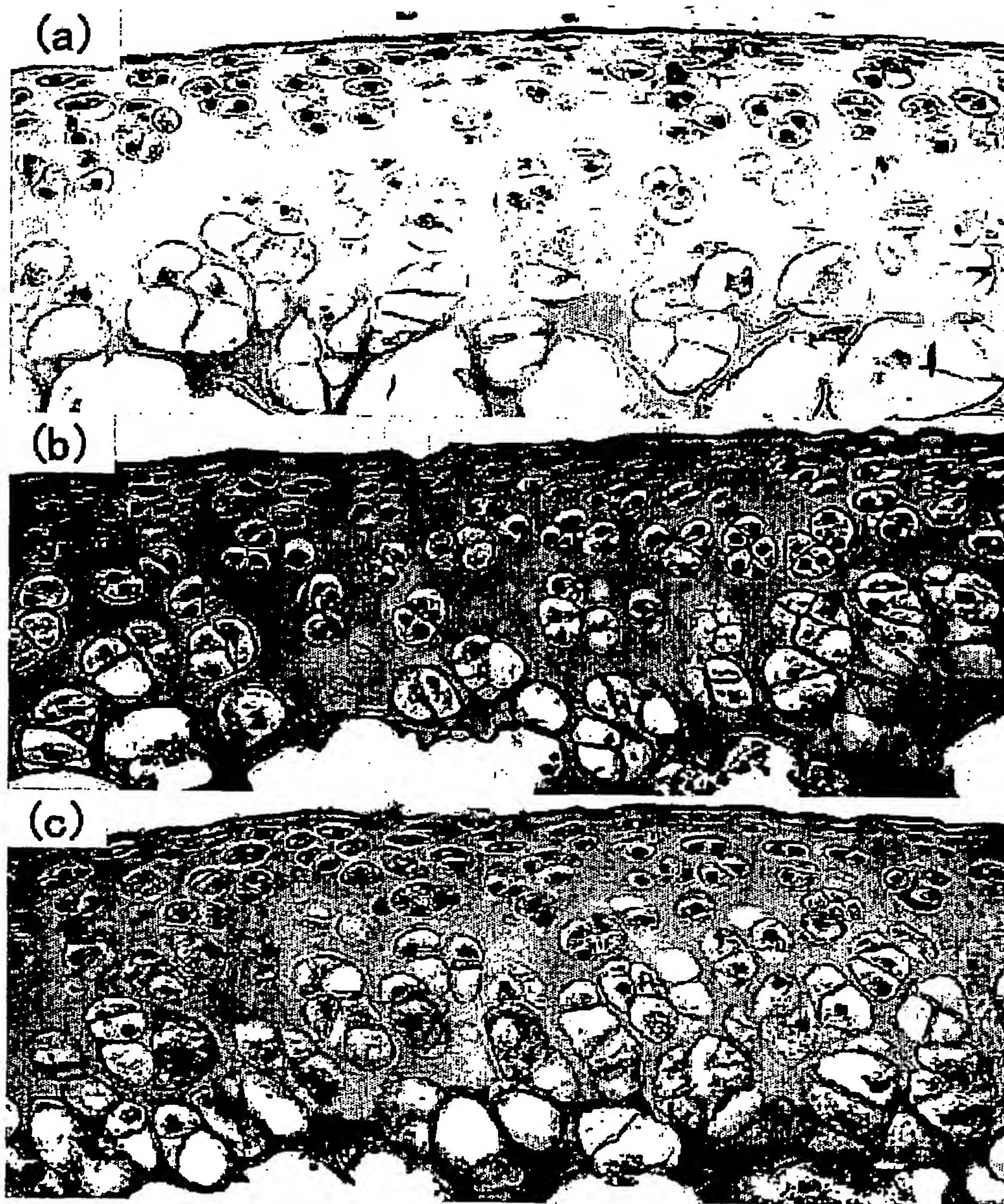
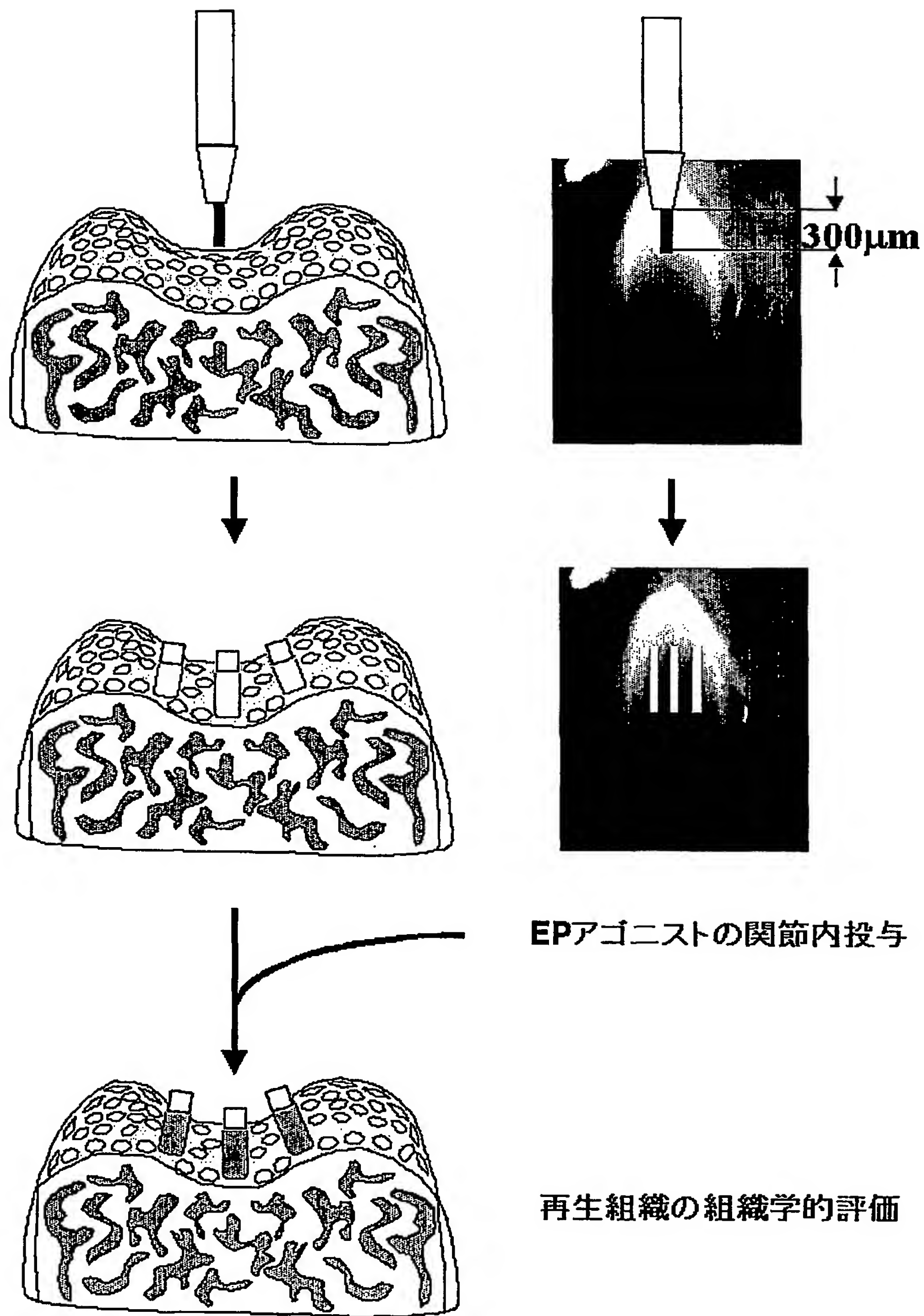


図 11



配 列 表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Cartilage disorder medicine

<130> ONF-5062PCT

<150> JP 2003-280191

<151> 2003-07-25

<160> 16

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 36

<212> DNA

<213> Mus musculus

<223> Antisense oligonucleotide

<400> 1

acagtaccct ggcacctggt gttttattag ccttgg

36

<210> 2

<211> 36

<212> DNA

<213> Mus musculus

<223> Antisense oligonucleotide

<400> 2

aaagattgtg aaaggcaagg agcatatggc gaaggt

36

<210> 3

<211> 36

<212> DNA

<213> Mus musculus

<223> Antisense oligonucleotide

<400> 3

cagcagataa acccagggat ccaagatctg gttcag

36

<210> 4

<211> 36

<212> DNA

<213> Mus musculus

<223> Antisense oligonucleotide

<400> 4

ggaggagtct gaggtctcgg aaattcgcaa agttct

36

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 5

acctggtgtt ttattagcct t

21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 6

ggccgctgca gggagttaga g

21

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 7

cgtgtaccta tttegttttc

20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 8

gaggtccac ttttccttta

20

<210> 9

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 9

catcgactgg accaccaacg t

21

<210> 10

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 10

tctcctttaa ctcccgggcg a

21

<210> 11

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 11

cctgggttta tctgctgcta ag

22

<210> 12

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 12

ctcgggtgtgt ttaatggcaa gg

22

<210> 13

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 13

cctgggttta tctgctgcta ag

22

<210> 14

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 14

ctctggcaaa gactcaaaat gc

22

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 15

aagagaggta tcctgaccct

20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<223> PCR primer oligonucleotide

<400> 16

tacatggctg ggggtgttgaa

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/4406, A61K31/5575, A61K38/18, 38/27,
A61P19/02, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/4406, A61K31/5575, A61K38/18, 38/27,
A61P19/02, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	DE-BRUM-FERNANDES AJ et al., 'Characterization of the PGE2 receptor subtype in bovine chondrocytes in culture.' Br.J.Pharmacol., (1996), Vol.118, No.7, pages 1597 to 1604; full text; abstract	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	PARALKAR VM et al., 'An EP2 receptor- selective prostaglandin E2 agonist induces bone healing.' Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 27 May, 2003 (27.05.03), Vol.100, No.11, pages 6736 to 6740; full text	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	WO 03/45371 A1 (PFIZER PROD. INC.), 05 June, 2003 (05.06.03), Full text & US 2003/45371 A & AU 2002/348948 B & EP 1448182 A1	1-9,12,13 1-10,12-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 October, 2004 (26.10.04)

Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2001-220357 A (Pfizer Products Inc.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & EP 1121939 A2 & CA 2334257 A1 & US 2001/56060 A	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	WO 98/58911 A2 (PFIZER INC.), 30 December, 1998 (30.12.98), Full text & AU 9873492 B & US 2003/8895 A	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	JP 2000-507961 A (PFIZER INC.), 27 June, 2000 (27.06.00), Full text & WO 98/27976 A1 & AU 9748816 B & EP 951282 A1 & AU 2001/72122 B	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	JP 2001-220357 A (Pfizer Products Inc.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & EP 1121939 A2 & CA 2334257 A1 & US 2001/56060 A	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	DEL TORO F JR et al., 'Characterization of prostaglandin E(2) receptors and their role in 24,25-(OH)(2)D(3)-mediated effects on resting zone chondrocytes.' J.Cell.Physiol., (2000), Vol.182, No.2, pages 196 to 208; full text; abstract	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	SUZUWA T. et al., 'The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3 and EP4) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs.' Endocrinology, (2000), Vol.141, No.4, pages 1554 to 1559	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	JP 11-193268 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), Full text; page 8, column 14, lines 11 to 12; page 41, column 79, line 38; Registry No. 212311-09-6 & EP 860430 A2 & AU 9852892 B & CA 2228828 A1 & JP 2000-128858 A & US 6110969 A & US 2003/186939 A	1-9,12,13 1-10,12-15
X Y	WO 02/92064 A2 (MEDICAL RES COUNCIL), 21 November, 2002 (21.11.02), Full text; Claims 16, 38, 55; page 13, 3rd line from the bottom to last line & EP 1385550 A2 & AU 2002/256775 B	1-9,12,13 1-10,12-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2001-527063 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 December, 2001 (25.12.01), Full text; Par. Nos. [0003], [0068] & WO 99/33794 A1 & EP 1042283 A1 & US 6262293 A	1-9,12,13 1-10,12-15
X	JP 2000-95755 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 April, 2000 (04.04.00), Full text; page 4, column 5, lines 20 to 26 & EP 974580 A1 & US 6235780 A	1-9,12, 13-15
X	JP 2000-128858 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 May, 2000 (09.05.00), Full text; page 5, column 8, 4th line to 3rd line from the bottom; page 38, column 73, line 40; Registry No.212311-08-5 & EP 860430 A2 & AU 9852892 B & CA 2228828 A1 & JP 2000-128858 A & US 6110969 A & US 6576785 A & US 2003/186939 A	1-9,12, 13-15
Y	ROSADO E. et al., 'Transforming growth factor- β 1 regulation of growth zone chondrocytes is mediated by multiple interacting pathways.' Biochim.Biophys. Acta, (2002), Vol.1590, No.1-3, pages 1 to 15; full text; abstract	10
Y	SYLVIA VL et al., 'Transforming growth factor- β 1 regulation of resting zone chondrocytes is mediated by two separate but interacting pathways.' Biochim.Biophys. Acta, (2000), Vol.1496, No.2-3; pages 311 to 324; full text; abstract	10
X Y	WO 98/34916 A1 (ONO PHARM CO., LTD.), 13 August, 1998 (13.08.98), Full text; Registry No.211230-67-0 & EP 1008588 A1 & US 6288119 A	1-10,12,13, 16-18 1-9,12,13, 16-18
X Y	JP 2002-179595 A (Pfizer Products Inc.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text; Par. Nos. [0029] to [0032], [0038] & EP 1205189 A2 & CA 2361071 A1 & US 2002/115695 A & US 2002/161026 A & US 2004/176423 A	1-10,12,13, 16-18 1-9,12,13, 16-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-227985 A (G.D. Searle & Co.), 16 August, 1994 (16.08.94),	1-10,12,13, 16-18
Y	Full text & GB 2241436 A & EP 445948 A1 & AU 9171377 B & CA 2037088 A1	1-9,12,13, 16-18
X	US 6133230 A (UNIV. QUEENS KINGSTON), 17 October, 2000 (17.10.00),	1-10,12,13, 16-18
Y	Full text & WO 97/15319 A1 & AU 9672719 B	1-9,12,13, 16-18
A	SYLVIA VL et al., 'Characterization of PGE ₂ receptors (EP) and their role as mediators of 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ effects on growth zone chondrocytes.' J.Steroid Biochem.Mol.Biol., (2001), Vol.78, No.3, pages 261 to 274; full text; abstract	1-10,12-18
A	MCCOY JM et al., 'The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheuma- toid arthritis.' J.Clin.Invest., (2002), Vol.110, No.5, pages 651 to 658; full text; abstract	1-10,12-18
A	WO 02/16311 A1 (ONO PHARM CO. LTD.), 28 February, 2002 (28.02.02), Full text; Claim 5; page 33, lines 7, 16 to 19 & AU 2001/78771 B & EP 1312601 A1 & US 2003/216381 A	1-10,12-18
A	WO 02/20462 A1 (ONO PHARM CO. LTD.), 14 March, 2002 (14.03.02), Full text; Claim 3; page 15, lines 10, 19 to 22 & AU 2001/78772 B & EP 1314719 B & US 2004/2493 A	1-10,12-18
A	WO 03/16254 A1 (ONO PHARM CO LTD), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text; page 2, lines 17, 20 & EP 1431267 A1 & AU 2002/323916 B	1-10,12-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 11 involves embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not (continued to extra sheet.)

2. ☒ Claims Nos.: 19

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although claim 19 relates to a method of screening a remedy for cartilage-related diseases as claimed in claim 1, no specific definition on the screening method is presented in the claim, which makes it impossible to perform any meaningful international search.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010890

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

Claims 1, 10, 12 and 13 relate to a remedy for cartilage-related diseases containing, as the active ingredient, a compound defined by a desired property "an agonistic activity to EP2 and/or EP3" and, therefore, involve any compounds having the above property. However, it is recognized that only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds having the property as a compound having "an agonistic activity to EP2 and/or EP3" cannot be specified. Thus, the above claims do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationship between an EP2 agonist or an EP3 agonist and cartilage-related diseases and remedies for cartilage-related diseases containing, as the active ingredient, the compounds employed in practice in EXAMPLES or FORMULATION EXAMPLES in the description of the present case.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/4406, A61K31/5575, A61K38/18, 38/27, A61P19/02, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K31/4406, A61K31/5575, A61K38/18, 38/27, A61P19/02, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	DE-BRUM-FERNANDES AJ et al. 'Characterization of the PGE2 receptor subtype in bovine chondrocytes in culture.' Br. J. Pharmacol., (1996) vol.118 no.7 p.1597-1604 文献全体、abstract	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	PARALKAR VM et al. 'An EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist induces bone healing.' Proc. Natl. Acad. Sci. U SA, (2003 May 27) vol.100 no.11 p.6736-6740 文献全体	1-9, 12, 13 1-10, 12-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.10.2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 03/45371 A1 (PFIZER PROD INC) 2003.06.05 文献全体 & US 2003/45371 A & AU 2002/348948 B & EP 1448182 A1	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	JP 2001-220357 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.08.14 文献全体 & EP 1121939 A2 & CA 2334257 A1 & US 2001/56060 A	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	WO 98/58911 A2 (PFIZER INC) 1998.12.30 文献全体 & AU 9873492 B & US 2003/8895 A	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	JP 2000-507961 A (ファイザー・インク) 2000.06.27 文献全体 & WO 98/27976 A1 & AU 9748816 B & EP 951282 A1 & AU 2001/72122 B	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	JP 2001-220357 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.08.14 文献全体 & EP 1121939 A2 & CA 2334257 A1 & US 2001/56060 A	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	DEL TORO F JR et al. 'Characterization of prostaglandin E (2) receptors and their role in 24,25-(OH)(2)D(3)-mediated d ffects on resting zone chondrocytes.' J. Cell. Physiol., (2 000) vol.182 no.2 p.196-208 文献全体、abstract	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	SUZUWA T et al. 'The role of prostaglandin E receptor subty pes (EP1, EP2, EP3, and EP4) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs.' Endocrino logy, (2000) vol.141 no.4 p.1554-1559	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	JP 11-193268 A (小野薬品工業株式会社) 1999.07.21 文献全 体、p.8第14欄第11-12行、p.41第79欄第38行 Registry no.212311 -09-6 & EP 860430 A2 & AU 9852892 B & CA 2228828 A1 & JP 2000-128858 A & US 6110969 A & US 2003/186939 A	1-9, 12, 13 1-10, 12-15
X Y	WO 02/92064 A2 (MEDICAL RES COUNCIL) 2002.11.21 文献全 体、claim16, 38, 55、p.13下から第3-最下行 & EP 1385550 A2 & AU 2002/256775 B	1-9, 12, 13 1-10, 12-18.
X Y	JP 2001-527063 A (小野薬品工業株式会社) 2001.12.25 文献全 体、【0003】、【0068】 & WO 99/33794 A1 & EP 1042283 A 1 & US 6262293 A	1-9, 12, 13 1-10, 12-15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-95755 A (小野薬品工業株式会社) 2000.04.04 文献全体、p.4第5欄第20-26行 & EP 974580 A1 & US 6235780 A	1-9, 12, 13-15
X	JP 2000-128858 A (小野薬品工業株式会社) 2000.05.09 文献全体、p.5第8欄下から第4-3行、p.38第73欄第40行 Registry no.21 2311-08-5 & EP 860430 A2 & AU 9852892 B & CA 2228828 A1 & JP 2000-128858 A & US 6110969 A & US 6576785 A & US 2003/186939 A	1-9, 12, 13-15
Y	ROSADO E et al. 'Transforming growth factor- β 1 regulation of growth zone chondrocytes is mediated by multiple interacting pathways.' Biochim. Biophys. Acta, (2002) vol.1590 no.1-3 p.1-15 文献全体、abstract	10
Y	SYLVIA VL et al. 'Transforming growth factor- β 1 regulation of resting zone chondrocytes is mediated by two separate but interacting pathways.' Biochim. Biophys. Acta, (2000) vol.1496 no.2-3 p.311-324 文献全体、abstract	10
X	WO 98/34916 A1 (ONO PHARM CO LTD) 1998.08.13 文献全体 Registry no.211230-67-0 & EP 1008588 A1 & US 6288119	1-10, 12, 13, 16-18
Y	A	1-9, 12, 13, 16-18
X	JP 2002-179595 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2002.06.26 文献全体、【0029】-【0032】、【0038】 & EP 1205189 A2 & CA 2	1-10, 12, 13, 16-18
Y	361071 A1 & US 2002/115695 A & US 2002/161026 A & US 2004/176423 A	1-9, 12, 13, 16-18
X	JP 6-227985 A (ジーン・デ・イール・サル・アント・カンパニー) 1994.08.16 文献全体 & GB 2241436 A & EP 445948 A1 & AU 9171377 B &	1-10, 12, 13, 16-18
Y	CA 2037088 A1	1-9, 12, 13, 16-18
X	US 6133230 A (UNIV QUEENS KINGSTON) 2000.10.17 文献全体 & WO 97/15319 A1 & AU 9672719 B	1-10, 12, 13, 16-18
Y		1-9, 12, 13, 16-18

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SYLVIA VL et al. 'Characterization of PGE ₂ receptors (EP) and their role as mediators of 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ effects on growth zone chondrocytes.' J. Steroid Biochem. Mol. Biol., (2001) vol.78 no.3 p.261-274 文献全体、abstract	1-10,12-18
A	MCCOY JM et al. 'The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.' J. Clin. Invest., (2002) vol.110 no.5 p.651-658 文献全体、abstract	1-10,12-18
A	WO 02/16311 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2002.02.28 文献全体、請求項5、p.33第7,16-19行 & AU 2001/78771 B & EP 1312601 A1 & US 2003/216381 A	1-10,12-18
A	WO 02/20462 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2002.03.14 文献全体、請求項3、p.15第10,19-22行 AU 2001/78772 B & EP 1314719 B US 2004/2493 A	1-10,12-18
A	WO 03/16254 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2003.02.27 文献全体、p.2第17,20行 & EP 1431267 A1 & AU 2002/323916 B	1-10,12-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲11は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☒ 請求の範囲 19 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

請求項19は、請求の範囲1記載の軟骨関連疾患治療剤のスクリーニング方法に係るものであるが、同項中には当該スクリーニング方法について何等具体的な規定が認められないため、有効な国際調査をすることができない。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の範囲について>

請求の範囲1, 10, 12, 13は、「EP2および／またはEP3作動活性」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする軟骨関連疾患の治療剤に関するものである。そして、上記各請求の範囲は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「EP2および／またはEP3作動活性」を有する化合物とはどのようなものであるのか、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないかR、上記各請求の範囲は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、EP2アゴニストもしくはEP3アゴニストと軟骨関連疾患との関係について、及び、本願明細書中の実施例もしくは製剤例で具体的に採用されている化合物を有効成分とする軟骨関連疾患治療剤について行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.